



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 198 43 655 A 1**

51 Int. Cl.⁷:
B 01 J 19/00
B 01 D 9/00
B 01 J 4/00

21 Aktenzeichen: 198 43 655.6
22 Anmeldetag: 23. 9. 1998
43 Offenlegungstag: 30. 3. 2000

DE 198 43 655 A 1

71 Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE;
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der
Wissenschaften e.V., 80539 München, DE

74 Vertreter:
HOFFMANN EITLE, 81925 München

72 Erfinder:
Zajc, Alois, Dr., 81247 München, DE; Huber, Robert,
Prof. Dr., 82110 Germering, DE

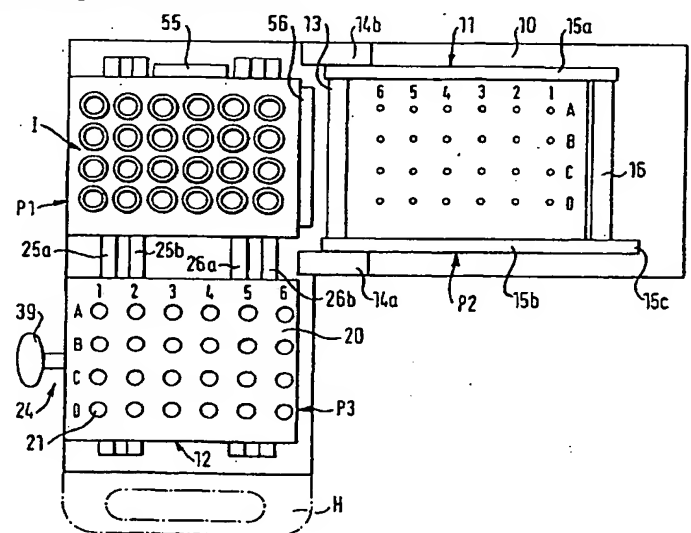
56 Entgegenhaltungen:
EP 05 53 539 A1
Luft, R.J., Cody, V. and De Titta, G.T. In: Journal
of Crystal Growth 122 (1992) S.181-185;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Vorrichtungen und Folie sowie Verfahren für die Behandlung von Substanzen

57 Eine als Reaktionskammer (1) ausgebildete Vorrichtung zur Behandlung einer Substanz, vorzugsweise nach einem "Hanging Drop"-Dampfdiffusionsverfahren, umfasst ein Gefäß (2), eine eine Öffnung des Gefäßes abschließende Folie (4), an welcher die zu behandelnde Substanz angeordnet wird, und zur Aufnahme der Substanz ein Substanzträger (5), der an einer in das Innere der Reaktionskammer (1) weisenden Fläche der Folie (4) befestigt ist. Bei einem hierfür geeigneten Verfahren wird ein Substanzträger vorgesehen und die zu behandelnde Substanz auf diesen Substanzträger appliziert. Eine Vorrichtung zum Zuführen einer eine Substanz tragenden Folie (4) an eine Öffnung eines Gefäßes (2) von mindestens einer zur Behandlung der Substanz bestimmten Reaktionskammer (1), umfasst einen Folienträger (11) mit Folienaufnehmern (15, 15b) zum Aufnehmen der Folie (4), eine Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) mit mindestens einem Substanzträger-Depot (23), das zur Aufnahme von mindestens einem Substanzträger (5) bestimmt ist, und eine Verstelleinrichtung (25a, 25b, 26a, 26b, 27, 28) zum Verstellen der Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) relativ zum Folienträger (11) in eine Überlagerungsposition (P1), in welcher die Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) und der Folienträger (11) derart übereinander angeordnet sind, dass die vom Folienträger (11) aufgenommene Folie (4) über dem mindestens einen im Substanzträger-Depot (23) enthaltenen Substanzträger (5) angeordnet ist. Ein hierfür geeignetes ...



DE 198 43 655 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft eine mindestens eine Reaktionskammer aufweisende Anordnung oder Vorrichtung zur Behandlung einer Substanz nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 oder 34 sowie eine Folie für eine derartige Anordnung oder Vorrichtung. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Anordnen von Substanzen in der mindestens einen Reaktionskammer. Weiterhin betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zum Zuführen einer der Substanzen tragenden Folie zur Reaktionskammer nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 12 sowie ein diesbezügliches Verfahren. Außerdem betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zum Befüllen von Depots für Substanzträger oder andere platten- oder plättchenförmige Gegenstände.

Die erfindungsgemäßen Anordnungen und Vorrichtungen und die hierfür vorgesehene erfindungsgemäße Folie und die diesbezüglichen Verfahren sind insbesondere für die Anwendung im Zusammenhang mit der Behandlung von Substanzen nach dem sogenannten "Hanging Drop"-Dampfdiffusionsverfahren vorgesehen.

Bei dem bekannten "Hanging Drop"-Dampfdiffusionsverfahren handelt es sich um ein Verfahren, das bevorzugt zur Kristallisation von biologischen Makromolekülen wie z. B. von Proteinen und Nukleinsäuren verwendet wird. Dabei wird in einer Reaktionskammer, die ein Fällungsmittel als Reservoirolösung enthält, ein hochkonzentrierter Tropfen einer zu kristallisierenden Substanz an der Unterseite einer Folie oder einer Glasplatte angebracht, mit der eine obere Öffnung der Reaktionskammer verschlossen wird. Infolge einer Adhäsionskraft hängt der Tropfen an seiner Trägerfläche, was in der Fachliteratur als "Hanging Drop" bezeichnet wird.

Der applizierte Tropfen des jeweiligen Kristallisationsansatzes enthält nicht nur eine Probe der das Kristallisationsgut bildenden flüssigen Substanz, die in der Reaktionskammer auskristallisieren soll, sondern zur Verdünnung dieser Substanz auch etwas Reservoirolösung, die als Fällungsmittel in der Reaktionskammer vorhanden ist und darin einen bestimmten Pegelstand bildet. Da der jeweilige Tropfen das Kristallisationsgut und etwas Reservoirolösung enthält, ist er geringer konzentriert als das Fällungsmittel. Durch Dampfdiffusion innerhalb der abgeschlossenen Reaktionskammer entzieht nun das höher konzentrierte Fällungsmittel, welches die Reservoirolösung bildet, dem hängenden Tropfen allmählich Lösungsmittel, z. B. Wasser, wodurch die Substanz im Tropfen höherkonzentriert und dadurch eine Kristallisation im Tropfen bewirkt wird.

Ein nach dem Stand der Technik gängiges Verfahren zur Durchführung von Kristallisationsexperimenten unter Anwendung des Dampfdiffusions-Verfahrens besteht darin, dass ein oder mehrere Kristallisationsansätze in Tropfenform jeweils auf Glasplättchen appliziert werden, deren Abmessungen mit der Formgebung der Öffnung der jeweils verwendeten Reaktionskammern übereinstimmen. Die Glasplättchen werden so auf die Öffnung der jeweiligen Reaktionskammer gelegt, dass die Seite der Glasplättchen, auf die der jeweilige Kristallisationsansatz in Tropfenform appliziert wurde, in das Innere der Reaktionskammer weist. Der Zwischenraum zwischen dem Rand des Gefäßes der jeweiligen Reaktionskammer und dem darauf aufgelegten Glasplättchen wird mittels Öl, Fett oder dergleichen abgedichtet, was für jeden einzelnen Kristallisationsansatz von Hand erfolgt und somit zeitaufwendig und umständlich ist.

Dieses bekannte Verfahren ist deshalb vor allem bei Reihenuntersuchungen nur unter großem Zeit- und Kostenaufwand durchzuführen und weist darüber hinaus den Nachteil auf, dass nach Auflegen des Glasplättchens auf die Öffnung

der zugehörigen Reaktionskammer kein weiteres Fällungsmittel in die Reaktionskammer eingeführt werden kann, ohne dass das jeweilige Glasplättchen wieder angehoben und alsdann zur erneuten Abdichtung zwischen dem Glasplättchen und dem Rand der Öffnung der Reaktionskammer wiederum Öl, Fett oder dergleichen zugeführt werden muss.

In "Journal of Crystal Growth", 122 (1992), North Holland, Seiten 181-185, wurde eine Technik zur Behandlung makromolekularer Substanzen nach der Methode der "Hanging Drop"-Dampfdiffusion vorgeschlagen, bei welcher mehrere nebeneinander angeordnete Reaktionskammern mittels einer einzigen Klebefolie verschlossen werden, auf deren zum Inneren der Reaktionskammern gerichteten Fläche, die über ihren gesamten Bereich mit einer Klebstoffschicht beschichtet ist, jeweils Tropfen von Substanzproben appliziert werden, bevor die Folie auf die Reaktionskammern aufgebracht wird. In dieser Veröffentlichung ist eine Manipulationsvorrichtung beschrieben, bei welcher die klebstoffbeschichtete Folie auf einem Schwenkrahmen aufgespannt wird und in ihren äußeren Abmessungen so gestaltet ist, dass sie die Öffnungen der mehreren nebeneinander angeordneten Reaktionskammern gleichzeitig abdecken und verschließen kann. Nach dem Aufspannen der Folie auf den Schwenkrahmen werden in einer ersten Schwenkposition des Schwenkrahmens auf der nach oben gerichteten, mit der Klebstoffschicht versehenen Fläche der Folie an einer Vielzahl von Rasterpunkten, die mit der zeilen- und spaltenweisen Anordnung der Vielzahl von Reaktionskammern korrespondieren, Tropfen von Substanzproben appliziert. Daraufhin wird der Schwenkrahmen um ca. 180° in eine zweite Schwenkposition geklappt, in welcher die am Schwenkrahmen aufgespannte Folie mit der nunmehr nach unten gerichteten Klebstoffschicht auf die entsprechend positionierten Reaktionskammern abgesenkt wird, so dass die Öffnungen aller Reaktionskammern mit der Folie praktisch gleichzeitig verschlossen werden und die darauf applizierten Tropfen der Substanzproben in den Reaktionskammern jeweils "Hanging Drops" bilden. Bei diesem Verfahren werden die zu kristallisierenden Substanzproben jeweils direkt auf den Kleber der Klebstoffschicht der Folie aufgebracht.

Eine ähnliche Technik ist in "J. Appl. Cryst.", 25 (1992), Seiten 324-325, beschrieben.

Die dort beschriebenen Verfahren weisen den Nachteil auf, dass zwischen den zu kristallisierenden Substanzproben und dem Klebstoff der Klebefolie undefinierte Wechselwirkungen auftreten können, die das Untersuchungsergebnis verfälschen können. Dies ist insbesondere dann nachteilig, wenn hochreine Proteine oder Nukleinsäuren als zu kristallisierende Substanzen verwendet werden, zumal deren Herstellung sehr zeit- und kostenaufwendig ist.

Darüber hinaus kann das Aufbringen der zu testenden Substanzproben direkt auf eine gewöhnliche, mit Klebstoff beschichtete Folie einen weiteren Nachteil dergestalt nach sich ziehen, dass bei der Untersuchung hochkonzentrierter organischer Lösungen als Substanzen diese Lösungen durch die Folie teilweise hindurchdiffundieren können, was ebenfalls zur Verfälschung von Untersuchungsergebnissen führen kann.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, unter Vermeidung der Nachteile des obigen Standes der Technik Anordnungen, Vorrichtungen und Verfahren der eingangs genannten Art zur Behandlung von Substanzen und zum Zuführen einer Substanz tragenden Folie zur Reaktionskammer sowie auch eine Folie zu schaffen, die bei einfacher Gestaltung und Ausführbarkeit bzw. Handhabung die Erzielung nichtverfälschter Untersuchungsergebnisse ermöglichen. Ferner liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine einfache Vorrichtung zur Befüllung von Substanzträger-Depots

oder auch von Magazinen für andere plättchenförmige Gegenstände zu schaffen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe mit den kennzeichnenden Merkmalen der Patentansprüche 1 bzw. 34 bzw. 10 bzw. mit den kennzeichnenden Merkmalen des Patentanspruchs 12 bzw. mit den Merkmalen des Patentanspruchs 23 bzw. mit den Merkmalen des Patentanspruchs 35 bzw. mit den Merkmalen des Patentanspruchs 30 gelöst.

Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den diesen Ansprüchen jeweils nachgeordneten Unteransprüchen.

Die mit der Erfindung erzielbaren Vorteile bestehen insbesondere darin, dass der Zeit- und Kostenaufwand im Zusammenhang mit der Behandlung von Substanzen insbesondere nach der Methode der Dampfdiffusion vergleichsweise gering wird, trotzdem aber eine Verbesserung in den Untersuchungsergebnissen erzielt werden kann. Unerwünschte Wechselwirkungen zwischen Substanzproben und Klebstoffschichten werden vermieden. Die Handhabung der hierbei eingesetzten Apparatur oder Apparaturen und der verwendeten Folie ist vergleichsweise einfach.

Im folgenden werden bevorzugte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung unter Bezugnahme auf die beiliegenden Zeichnungen näher beschrieben.

In den Zeichnungen zeigen

Fig. 1 eine Ausführungsform einer Reaktionskammer gemäß der vorliegenden Erfindung im Schnitt;

Fig. 2 ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Manipulationsvorrichtung in einem bestimmten Betriebszustand;

Fig. 3 den Gegenstand von Fig. 2 im Schnitt entlang der Schnittrlinie A-A' in Fig. 2;

Fig. 4 den Gegenstand von Fig. 2 in einem weiteren Betriebszustand;

Fig. 5 einen Teil der in der Vorrichtung nach Fig. 2 bis 4 enthaltenen Substanzträger-Zuführeinrichtung im Schnitt entlang der Schnittrlinie B-B' in Fig. 3;

Fig. 6 eine Führungsleiste des Gegenstandes von Fig. 5;

Fig. 7 den Gegenstand von Fig. 5 im Schnitt entlang der Linie C-C' in Fig. 5;

Fig. 8 ein Teil des Gegenstandes von Fig. 7 in vergrößerter Darstellung;

Fig. 9 ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Befüllen von in der Vorrichtung gemäß Fig. 2 bis 8 enthaltenen Substanzträgerdepots mit Substanzträgern im Längsschnitt;

Fig. 10 ein Teil des Gegenstandes von Fig. 9 in vergrößerter Darstellung in der Ansicht;

Fig. 11 den Gegenstand von Fig. 10 in Seitenansicht;

Fig. 12 eine erfindungsgemäße Folie zum gleichzeitigen Abdecken und Verschließen mehrerer Reaktionskammern in perspektivischer Darstellung mit Blick von unten auf eine mit Klebstoffingen beschichtete Fläche der Folie sowie eine separat in "exploded view" dargestellte Schutzfolie für diese Fläche; und

Fig. 13 eine Anordnung mit mehreren Reaktionskammern und mit einer hierauf angeordneten gemeinsamen Abdeckfolie gemäß Fig. 12, auf welche nach Abziehen der Schutzfolie Tropfen von Substanzproben appliziert sind, in perspektivischer Darstellung, wobei zur besseren Veranschaulichung die Abdeckfolie an einer Ecke derselben teilweise abgehoben ist.

Die einzelnen Anordnungen und Vorrichtungen gemäß der Erfindung, eine erfindungsgemäße Folie zum Abschließen mehrerer Reaktionskammern einer Reaktionskammeranordnung und die hierbei zur Anwendung gelangenden erfindungsgemäßen Verfahren werden im folgenden näher beschrieben.

Behandlungsvorrichtung

Zunächst wird anhand von Fig. 1 eine bevorzugte Ausführungsform einer als Reaktionskammer ausgebildeten erfindungsgemäßen Anordnung oder Vorrichtung für die Behandlung einer Substanz beschrieben. Diese Vorrichtung wird nachfolgend auch Behandlungsvorrichtung genannt. Die Behandlungsvorrichtung ist vorzugsweise für eine Behandlung einer Substanz nach einem "Hanging Drop"-Dampfdiffusionsverfahren bestimmt, kann jedoch auch für die Behandlung von Substanzen in einer Reaktionskammer nach anderen Verfahren Anwendung finden.

Fig. 1 zeigt ein Ausführungsbeispiel einer einzelnen als Reaktionskammer 1 ausgebildeten Behandlungsvorrichtung, wobei diese Reaktionskammer zusammen mit gleichartigen weiteren Reaktionskammern beispielsweise in Form eines in Fig. 1 nicht näher dargestellten zweidimensionalen Rasters angeordnet sein kann, vorzugsweise in der in Fig. 4 und in Fig. 13 mit dem Bezugszeichen I bezeichneten Anordnung von 24 unter sich gleichen oder gleichartigen Reaktionskammern, die zusammen mit dazwischen angeordneten Verbindungsstegen vorzugsweise einstückig aus transparentem Kunststoff gefertigt sein können. Von der Vielzahl von unter sich gleichartigen Reaktionskammern zeigt Fig. 1 lediglich eine Reaktionskammer 1 und eine neben ihr angeordnete gleichartige Reaktionskammer 1a mit einem dazwischen angeordneten Verbindungssteg 8.

Die in Fig. 1 gezeigte Reaktionskammer 1 umfasst ein in der Darstellung von Fig. 1 nach oben offenes, ganz oder zumindest am Boden transparentes Gefäß 2, wobei der eine Öffnung bildende obere Rand 3 dieses Gefäßes 2 einen Vorsprung bildet, welcher über die Ebene von Verbindungsstegen 8, die von der Reaktionskammer 1 radial abstehen, nach oben hinausragt. Zum Verschließen dieser Öffnung dient eine die Öffnung des Gefäßes 2 abdeckende und über diese Öffnung hinausreichende Folie 4, die vorzugsweise nur auf dem oberen Rand 3 der Reaktionskammer 1 aufliegt, nicht aber auf den von der Reaktionskammer 1 abstehenden Verbindungsstegen 8, damit die Folie nach der Beendigung des in der Reaktionskammer 1 ablaufenden Behandlungsvorganges von der Reaktionskammer 1 leicht abgelöst werden kann.

Zur dichten, vorzugsweise luftdichten Verbindung zwischen der Folie 4 und dem oberen Rand 3 des Gefäßes 2 der Reaktionskammer 1 dient ein Klebstoff, mit der die zum Inneren der Reaktionskammer 1 weisende Fläche der Folie 4 vollständig beschichtet ist, so dass die Folie 4 in diesem Fall eine Klebefolie bildet. Somit kann die Reaktionskammer 1 auf einfache Art und Weise dicht verschlossen werden, indem die Folie 4 mit der Klebstoffschicht auf den Rand 3 des Gefäßes 2 der Reaktionskammer 1 von einer Bedienungsperson beispielsweise manuell aufgelegt wird und dort anhaftet, was durch leichtes Andrücken der Folie durch die Bedienungsperson beim Auflegen der Folie noch unterstützt werden kann.

Die am Rand 3 des Gefäßes 2 der Reaktionskammer 1 anliegende Seite der Folie 4 kann in einer Variante der oben beschriebenen Ausführungsform anstatt vollständig auch nur partiell, vorzugsweise in Form eines Ringmusters, mit Klebstoff beschichtet sein derart, dass zumindest in einem Flächenbereich der Folie, der auf dem Rand 3 des Gefäßes 2 zum Aufliegen kommt, Klebstoff zur Abdichtung zwischen dem Rand 3 und der Folie 4 vorhanden ist, wie dies auch bei der weiter unten anhand von Fig. 12 und 13 näher beschriebenen Ausführungsform der Fall ist.

Gemäß einer weiteren Variante ist es auch möglich, eine Folie ganz ohne Klebstoffschicht zu verwenden und vor dem Aufbringen der Folie 4 auf den Rand 3 des Gefäßes 2

diesen Rand mit einem Klebstoff zu versehen und dadurch ein dichtes Verschließen der Reaktionskammer 1 gegen die umgebende Atmosphäre zu erreichen.

Anstelle einer gegenüber der Fläche der Verbindungsstege 8 erhabenen Ausbildung des oberen Randes 3 des Gefäßes 2 der Reaktionskammer 1 kann der Rand 3 auch plan ausgebildet sein, so dass er mit der oberen Fläche der Stege 8 bündig abschließt. Dann liegt die den Gefäßrand 3 der Reaktionskammer 1 übergreifende Folie 4 auch an den Verbindungsstege 8 an. Damit wird eine großflächige Haftung der Folie an der Reaktionskammer und ihren Verbindungsstege erreicht.

Die das Gefäß 2 der Reaktionskammer 1 abdeckende Folie 4 trägt auf der zum Inneren der Reaktionskammer 1 weisenden Fläche einen Substansträger 5, der die Form eines Plättchens aufweist und an der in der Darstellung gemäß Fig. 1 unteren Fläche der Folie 4 gehalten ist. Bei Verwendung der Reaktionskammer 1 zur Durchführung eines Kristallisationsvorganges nach dem "Hanging Drop"-Dampfdiffusionsverfahren bildet der plättchenförmige Substansträger 5 eine Fläche, an welcher die Kristallisation der zu untersuchenden Substanz stattfindet. In Fig. 1 ist ein an dem Substansträger 5 hängender Tropfen ("Hanging Drop") einer Substanzprobe schematisch dargestellt und mit der Bezugszahl 6 bezeichnet.

Vorzugsweise ist der Substansträger 5 an der Folie 4 durch Ankleben an die Folie gehalten. Ist die Folie 4 in der oben beschriebenen Weise als Klebefolie mit einer über die gesamte Folienfläche sich erstreckenden Klebstoffschicht ausgebildet, so dient die zum Befestigen der Folie 4 am Rand 3 des Gefäßes 2 dienende Klebstoffschicht der Folie 4 auch zum Ankleben des Substansträgers 5 an die Folie. Der Substansträger 5 wird an die Folie 4 angeklebt, bevor die Folie 4 mit dem hieran befestigten Substansträger 5 und mit einer auf die freie Oberfläche des Substansträgers 5 in Form eines Tropfens 6 aufgetragenen Substanz in der in Fig. 1 gezeigten Anordnungsweise auf den Rand 3 des Gefäßes 2 der Reaktionskammer aufgelegt und mit dem Rand 3 durch Kleben verbunden wird.

Der verwendete Kleber ist dergestalt, dass er einerseits eine dichte, vorzugsweise luftdichte Verbindung zwischen der Folie 4 und dem Rand 3 des Gefäßes 2 schafft, andererseits aber nach Beendigung eines Vorganges zur Behandlung der im Tropfen 6 enthaltenen Substanz in der Reaktionskammer 1 ein späteres Abheben der Folie 4 vom Rand 3 des Gefäßes 2 zusammen mit dem an der Folie 4 weiterhin haftenden Substansträger 5 ermöglicht.

Wird als Folie 4 eine Folie mit nur partiell vorhandener Klebstoffschicht oder eine Folie ganz ohne Klebstoffschicht verwendet, so wird zum Ankleben des Substansträgers 5 an die Folie 4 ein Klebstoff auf die Oberfläche des Substansträgers 5 aufgebracht, mit der er an der Folie anliegen soll. In diesem Fall können vorzugsweise Substansträger vorgesehen werden, die schon im Vorhinein mit einer Klebstoffschicht versehen sind. Jedoch wird dabei vorzugsweise ein Klebstoff verwendet, der eine Klebewirkung zwischen den unterschiedlichen Materialien von Folie 4 und Substansträger 5 entfaltet, nicht aber zwischen den gleichen Materialien zweier beispielsweise in einem Vorratsstapel übereinander liegender Substansträger.

Alternativ kann eine Haftverbindung zwischen Substansträger 5 und Folie 4 auch ohne Kleber dadurch erreicht werden, dass der Substansträger 5 und die Folie 4 entgegengesetzt elektrostatisch aufgeladen werden. Eine derartige Haftverbindung kann insbesondere dann gewählt werden, wenn sie nicht über längere Zeit hinweg beständig sein muss.

Vorzugsweise besteht der Substansträger 5 aus einem transparenten Material und ist z. B. durch ein Plättchen ge-

bildet, das vorzugsweise aus Glas oder Kunststoff besteht, bevorzugt aus silanisiertem Glas oder einem Kunststoff mit ähnlichen Eigenschaften.

Das Gefäß 2 der Reaktionskammer 1 und der Substansträger 5 weisen bei der in Fig. 1 dargestellten Ausführungsform jeweils einen kreisrunden Querschnitt auf, wobei der Außendurchmesser des Substansträgers 5 kleiner ist als die lichte Weite der Öffnung des Gefäßes 2 der Reaktionskammer 1, so dass der Substansträger 5 beim Aufbringen der Folie 4 auf den Rand 3 des Gefäßes 2 in das Innere der Reaktionskammer 1 ragen kann, ohne auf dem Rand aufzuliegen. Jedoch können das Gefäß 2 und der Substansträger 5 der Reaktionskammer 1 anstelle einer jeweils kreisrunden Form auch eine jeweils ovale oder polygonale Form aufweisen.

Bei Verwendung der Reaktionskammer 1 zum Auskristallisieren von kristallisationsfähigen Bestandteilen einer Substanz nach dem oben beschriebenen "Hanging Drop"-Dampfdiffusionsverfahren hängt ein Tropfen 6 dieser Substanz aufgrund einer zwischen ihm und dem Substansträger 5 bestehenden Adhäsionskraft an der in das Innere der Reaktionskammer 1 weisenden, in der Darstellung von Fig. 1 unteren Oberfläche des Substansträgers 5, während das Gefäß 2 der Reaktionskammer 1 über dem Boden etwa bis zu einem Viertel der maximalen Füllhöhe mit einem beispielsweise flüssigen Fällungsmittel 7 gefüllt ist.

Wie oben bereits erwähnt wurde, weist der Substansträger 5 eine solche Größe auf, dass zwischen dem Substansträger 5 und dem Rand 3 des Gefäßes 2 der Reaktionskammer 1 ein durch die Folie 4 verschlossener, etwa ringförmiger Zwischenraum bleibt. Durch diesen Zwischenraum kann in die durch die Folie 4 verschlossene Reaktionskammer 1 nachträglich weiteres Fällungsmittel 7 mittels einer Pipette oder Spitze zugeführt werden, wobei mit der nadelförmigen Spitze der Pipette oder Spritze die Folie 4 im Bereich dieses Zwischenraumes durchstoßen wird. Die nach Entfernen der Pipette oder Spritze in der Folie verbleibende Durchstoßöffnung kann nachträglich mittels eines Klebandes oder dergleichen wieder verschlossen werden.

Falls die Substanz, die aus der ursprünglichen, im Tropfen 6 enthaltenen Substanz durch die Behandlung, beispielsweise durch einen Dampfdiffusionsvorgang in der Reaktionskammer 1 gewonnen wurde, nach dem Abnehmen der Folie 4 mit dem Substansträger 5 und mit der durch die Behandlung gewonnenen Substanz, beispielsweise einer kristallisierten Substanz, vom Gefäß 2 der Reaktionskammer 1 mittels eines Mikroskops untersucht wird, ist es vorteilhaft, dass, wie oben angegeben, der Substansträger 5 aus einem transparenten Material und insbesondere aus einem Glasplättchen besteht. Auch die Folie 2 soll dann vorzugsweise aus einem transparenten Material bestehen, so dass der Substansträger 5 zur Betrachtung der zu untersuchenden Substanz im Tropfen 6 im Mikroskop nicht von der Folie 4 gelöst werden muß. Die über den Substansträger 5 vorstehenden Ränder der Folie 4 können abgeschnitten und der Verbund aus dem Substansträger 5 und dem hieran haftenden Rest der Folie 4 kann mit der am Substansträger haftenden, aus der Behandlung hervorgegangenen Substanz, ggf. nach Umwenden mit nach oben gerichteter Substanz, in die Objekthalterung eines Mikroskops eingeführt und darin betrachtet werden.

Durch das Aufbringen einer zu testenden Substanz in Form eines Tropfens 6 auf den an der Abdeckfolie 5 befestigten Substansträger 5 wird eine chemische und/oder anderweitige Wechselwirkung zwischen der Folie 4 oder der auf die Folie 4 aufgetragenen Klebstoffschicht und der zu testenden Substanz verhindert, so dass Störungen, die durch Aufbringen der Substanz direkt auf die Folie 4 oder deren Klebeschicht entstehen könnten, vermieden werden. Dar-

über hinaus wird durch den Substanzträger 5 verhindert, dass die hochkonzentrierte, zu testenden Substanz im Tropfen 6 durch die Folie 4 hindurchdiffundiert, was bei einem Aufbringen der Substanz direkt auf die Folie 4 in störender Weise eintreten könnte, sofern die Folie nicht so präpariert ist, dass derartige Diffusionsvorgänge nicht stattfinden können. Andererseits verhindert der Substanzträger 5 in der oben beschriebenen Ausführung nicht, dass auch nach dem Verschließen des Gefäßes 2 mittels der Folie 4 weiteres Fällungsmittel 7 mittels einer Pipette oder Spritze in die schon verschlossene Reaktionskammer 1 eingeführt werden kann.

Mit der erfindungsgemäßen Reaktionskammer kann ein Verfahren zur Behandlung einer Substanz in einer Reaktionskammer durchgeführt werden, bei dem auf der zum Inneren der Reaktionskammer weisenden Fläche einer Folie, mit welcher eine Öffnung der Reaktionskammer verschlossen wird, ein vorzugsweise als Plättchen ausgebildeter Substanzträger befestigt und die Substanz in Form eines Tropfens auf diesen Substanzträger appliziert wird, bevor die Folie mit dem Substanzträger auf die Öffnung der Reaktionskammer aufgebracht wird.

Wie in Fig. 1 mit einer zweiten Reaktionskammer 1a angedeutet ist, ist es möglich, eine Vielzahl von erfindungsgemäßen Reaktionskammern vorzusehen und durch Stege 8 miteinander zu verbinden, um eine gemeinsame Block-Handhabung einer Vielzahl von Reaktionskammern zu ermöglichen, wie dies im folgenden noch näher beschrieben wird.

Die Verwendung einer Vielzahl von vorzugsweise rasterartig angeordneten Reaktionskammern erlaubt die Durchführung von Behandlungsvorgängen der oben beschriebenen Art mit einer entsprechenden Vielzahl von Substanzproben in einem einzigen Arbeitszyklus.

Nachfolgend werden eine erfindungsgemäße Manipulationsvorrichtung zum raschen und zeitsparenden Bestücken einer zum gemeinsamen Verschließen einer Vielzahl von vorzugsweise rasterartig angeordneten Reaktionskammern 1 vorgesehenen, Abdeckfolie 4 entsprechender Größe mit einer der Anzahl der Reaktionskammern 1 entsprechenden Anzahl von Substanzträgern 5 aus einer entsprechenden Anzahl von Substanzträger-Depots 23 und zum Applizieren der Substanzproben auf diese Substanzträger sowie eine erfindungsgemäße Vorrichtung zum raschen und zeitsparenden Befüllen der Substanzträger-Depots 23 mit plättchenförmigen Substanzträgern 5 im einzelnen beschrieben. Mit diesen Vorrichtungen können eine Vielzahl von Substanzträgern 5 auf eine gemeinsame Abdeckfolie 4 gleichzeitig aufgebracht und die Substanzträger-Depots 23 jeweils in einem einzigen Arbeitsgang mit einer größeren Anzahl von plättchenförmigen Substanzträgern 4 befüllt werden, so dass in jedem Substanzträger-Depot 23 auf einfache Weise ein Magazin vorrat bis zu beispielsweise 70 bis 100 plättchenförmigen Substanzträgern 5 gebildet werden kann.

Diese Vorrichtungen eröffnen die Möglichkeit, für Reihenuntersuchungen eine große Anzahl von Kristallisationsansätzen in einer entsprechenden Anzahl von Reaktionskammern auf schnelle und einfache Weise bereitzustellen und die hierfür notwendigen Vorarbeiten ebenfalls schnell und rationell durchzuführen. Dadurch wird der gesamte Arbeits- und Zeitaufwand für die Durchführung derartiger Reihenuntersuchungen erheblich verringert.

Bevorzugte Ausführungsformen der vorgenannten erfindungsgemäßen Manipulationsvorrichtung und der erfindungsgemäßen Befüllvorrichtung werden nachfolgend näher beschrieben.

Manipulationsvorrichtung

Anhand von Fig. 2 bis 8 wird eine bevorzugte Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung beschrieben, mit welcher eine zum gemeinsamen Verschließen einer Vielzahl von rasterartig angeordneten Reaktionskammern gemeinsam bestimmte Abdeckfolie mit einer der Anzahl der Reaktionskammern entsprechenden Anzahl von Substanzträgern bestückt und nach Applizieren von Tropfen von zu behandelnden Substanzproben auf die jeweiligen Substanzträger in eine zum Aufbringen auf die Gefäße der Reaktionskammern geeignete Position überführt werden kann. Diese Vorrichtung wird nachfolgend als Manipulationsvorrichtung bezeichnet.

Bevor diese bevorzugte Ausführungsform einer Manipulationsvorrichtung näher beschrieben wird, wird das ihr zugrundeliegende Prinzip dargelegt. Dieses Prinzip besteht darin, dass eine Vorrichtung zum Zuführen einer Substanz tragenden Folie an eine Öffnung eines Gefäßes von mindestens einer zur Behandlung der Substanz bestimmten Reaktionskammer folgende Komponenten aufweist: Einen Folienträger mit Folienaufnehmern zum Aufnehmen der Folie, eine Substanzträger-Zuführeinrichtung mit mindestens einem Substanzträger-Depot, das zur Aufnahme von mindestens einem Substanzträger bestimmt ist, und eine Verstell-einrichtung zum Verstellen der Substanzträger-Zuführeinrichtung relativ zum Folienträger in eine Überlagerungsposition, in welcher die Substanzträger-Zuführeinrichtung und der Folienträger derart übereinander angeordnet sind, dass die vom Folienträger aufgenommene Folie über dem mindestens einen im Substanzträger-Depot enthaltenen Substanzträger angeordnet ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Manipulationsvorrichtung wird nun näher erläutert. Fig. 2 zeigt eine Draufsicht auf diese Manipulationsvorrichtung in einem bestimmten, weiter unten näher beschriebenen Betriebszustand, während Fig. 3 einen Schnitt durch diese Vorrichtung längs der Linie A-A' in Fig. 2 darstellt. Fig. 4 zeigt diese Vorrichtung in einem weiteren Betriebszustand.

Wie aus diesen Figuren ersichtlich ist, umfasst die Manipulationsvorrichtung auf einer L-förmigen Grundplatte 10 einen zwischen einer weiter unten näher erläuterten Überlagerungsposition P1 und einer Applizierposition P2 bewegbaren, vorzugsweise verschwenkbaren Folienträger 11 zum Aufnehmen bzw. Aufspannen einer Folie 4 und eine zwischen der Überlagerungsposition P1 und einer Ruheposition P3 bewegbare, vorzugsweise verschiebbare Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 zum Zuführen von Substanzträgern 5.

Der in der beschriebenen Ausführungsform schwenkbare Folienträger 11 ist auf einer Welle 13 gelagert, die ihrerseits in zwei auf der Grundplatte 10 fest angeordneten Lagern 14a, 14b drehbar gelagert ist. Der Folienträger 11 besitzt einen Rahmen mit zwei stangenförmigen Schwenkarmen 15a, 15b, die in gegenseitigem Abstand auf der Welle 13 gelagert sind und an ihren freien Enden durch einen Querverbinder 16 miteinander fest verbunden sind und in dem in Fig. 2 gezeigten gegenseitigen Abstand gehalten werden. Darüber hinaus enthält der Schwenkarm 15a eine als Griffstück dienende Verlängerung 15c, an welcher der Folienträger 11 bei dem weiter unten näher beschriebenen Hin- und Herschwenken um die Achse der Welle 13 von dem die Manipulationsvorrichtung Bedienenden leicht gefaßt werden kann. Die Welle 13 und der Querverbinder 16 bilden zwei Folien-aufnehmer, mit denen eine Folie 4, die in etwa ein Format entsprechend dem durch die Welle 13, die Schwenkarme 15a, 15b und den Querverbinder 16 gebildeten Rechteck aufweist, auf dem Folienträger 11 aufgespannt werden kann.

In der in Fig. 2 bis 4 gezeigten Applizierposition P2 liegt

der Folienträger 11 mit seinen Schwenkarmen 15a, 15b auf einer auf der Grundplatte 10 befestigten Auflage 17 auf, die so dimensioniert ist, dass in dieser Betriebsposition der Folienträger 11 mit seinen Schwenkarmen 15a, 15b parallel zur Grundplatte 10 angeordnet ist.

Ferner ist am Folienträger 11 zwischen den Schwenkarmen 15a, 15b eine Markierungsplatte 18 beispielsweise mit Beschriftungen A, B, C und D zur Kennzeichnung von vier Zeilen und mit Ziffern 1 bis 6 zur Kennzeichnung von sechs Spalten vorgesehen. Diese Kennzeichnungen sind vom Bedienden der Manipulationsvorrichtung gut lesbar, wenn der Folienträger 11 die Applizierposition P2 gemäß Fig. 2 einnimmt. Die 24 Kreuzungspunkte der Zeilen A bis D und der Spalten 1 bis 6 sind mittels gut sichtbarer Markierungspunkte gekennzeichnet. Die geometrische Anordnung der 24 Markierungspunkte entspricht der geometrisch spiegelbildlichen Anordnung von 24 Reaktionskammern gemäß einer weiter unten näher beschriebenen Reaktionskammereinheit I, die in Fig. 4 und auch in Fig. 13 schematisch dargestellt ist.

Der Folienträger 11 dient zur Aufnahme einer Folie 4 einer solchen Größe, dass sie die Markierungsplatte 18 mit allen 24 Markierungspunkten überspannt und somit zwischen der Welle 13, den Schwenkarmen 15a, 15b und dem Querverbinder 16 aufgespannt ist.

In der Darstellung gemäß Fig. 2 sind der Folienträger 11 und die Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 in den in Fig. 2 dargestellten Betriebspositionen, d. h. in den Positionen P2 bzw. P1, nebeneinander angeordnet, und zwar in der Weise, dass sich der Folienträger 11 bei Verschwenken um etwa 180° um die Achse der Welle 13 aus der in Fig. 2 gezeigten Position P2 heraus genau über die Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 legt, wenn diese die Position P1 gemäß Fig. 2 einnimmt. In dieser Überlagerungsposition liegen die am Folienträger 11 an den vorerwähnten Kreuzungspunkten von Zeilen und Spalten vorhandenen Markierungspunkte jeweils über und zentrisch zu Öffnungen 21 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12, die weiter unten näher beschrieben wird.

Wie in Fig. 4 dargestellt ist, sind des weiteren auf der Grundplatte 10 zwei Anschläge 55, 56 vorgesehen für die genaue wechselweise Positionierung der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 und einer Reaktionskammereinheit I jeweils in der Position P1.

Die verschiebbare Substanzträger-Zuführeinrichtung 12, die in Fig. 2 und 4 nur schematisch und in Fig. 3 und 5 in der Seitenansicht bzw. im Schnitt dargestellt ist, umfasst eine wannenförmige Bodenplatte 19 und eine als Lochplatte ausgebildete Deckplatte 20, welche in vier Reihen A bis D und sechs Spalten 1 bis 6 korrespondierend zu den Reihen A bis D und den Spalten 1 bis 6 auf der Markierungsplatte 18 des Folienträgers 11 eine Anzahl von 24 unter sich gleichen Öffnungen 21 aufweist, die jeweils von einem aus der Ebene der Deckplatte 20 konisch hochgezogenen Rand 22 umgeben sind. Unter den Öffnungen 21 befindet sich jeweils ein Magazin zur Aufnahme von vorzugsweise jeweils etwa 70 bis 100 plättchenförmigen Substanzträgern 5. Diese Magazine werden im folgenden als Substanzträger-Depots 23 bezeichnet und sind in Fig. 7 und 8 jeweils schematisch dargestellt. Die Öffnungen 21 der Substanzträger-Depots 23 dienen jeweils zur Entnahme von Substanzträgern 5 aus den Substanzträger-Depots 23. Eines der unter sich gleichartigen Substanzträger-Depots 23 ist in Fig. 8 vergrößert dargestellt und wird im folgenden noch näher beschrieben.

Zur Höhenverstellung der in den Substanzträger-Depots 23 enthaltenen Substanzträger 5 dient eine manuell betätigbare, vorzugsweise einen Drehknopf 39 umfassende Nachführeinrichtung 24, die im folgenden ebenfalls noch näher

beschrieben wird.

Die Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 ist entlang von Schienen 25a, 25b, 26a, 26b, die auf der Grundplatte 10 befestigt sind, längsverschiebbar geführt. Dazu sind an der Unterseite der Bodenplatte 19 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 Schwalbenschwanzelemente 27, 28 vorgesehen, die in entsprechende Profile der Schienen 25a, 25b, 26a, 26b der Grundplatte 10 eingreifen.

Mittels der dadurch gebildeten Verschiebeeinrichtung ist die Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 als Schlitten zwischen der in Fig. 2 gezeigten Arbeitsposition P1 und der in Fig. 4 gezeigten Ruheposition P3 auf der Grundplatte hin und her verschiebbar.

Im folgenden werden die Substanzträger-Depots 23 näher beschrieben. Auf einer gemeinsamen Hubplatte 29, die im Inneren der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 zwischen der Bodenplatte 19 und der Deckplatte 20 angeordnet und durch die noch näher zu beschreibende Nachführeinrichtung 24 höhenverstellbar ist, sind Stempel 30 in einer der Anzahl der Öffnungen 21 der Deckplatte 20 entsprechenden Anzahl vorgesehen, wobei die Stempel 30 jeweils unter den Öffnungen 21 angeordnet sind und mit ihrer oberen Stempelfläche in die jeweilige Öffnung 21 der Deckplatte 20 von unten her hineinragen. Wie bereits erwähnt, sind die Öffnungen 21 jeweils von Rändern 22 umgeben, die aus der oberen Fläche der Deckplatte 20 konisch nach oben ragen, wobei die konischen Flächen der nach oben ragenden Ränder 22 an denjenigen Flanken dieser Ränder liegen, die von den zugehörigen Öffnungen 21 jeweils abgewandt sind, wie dies in Fig. 8 in vergrößerter Darstellung gezeigt ist.

Auf den oberen Flächen der Stempel 30 befindet sich jeweils ein loser Stapel von plättchenförmigen Substanzträgern 5, wobei die Stapel seitlich jeweils durch die axialen Wandflächen der Öffnungen 21 in der Deckplatte 20 geführt sind.

Vorzugsweise weisen die plättchenförmigen Substanzträger 5 einen kreisrunden Querschnitt auf, so dass auch die Öffnungen 21 mit den Rändern 22 entsprechend kreisrund gestaltet sind. Haben jedoch die plättchenförmigen Substanzträger 5 einen von der Kreisform abweichenden Querschnitt, so kann hieran auch die Querschnittsform der Öffnungen 21 mit den Rändern 22 entsprechend angepasst werden. In jedem Fall ist die lichte Weite der Öffnungen 21 und der Ränder 22 geringfügig größer als der Durchmesser der plättchenförmigen Substanzträger 5.

Die Höheneinstellung der Hubplatte 29 mit den Stempeln 30 ist in Abhängigkeit von der jeweiligen Höhe des Stapels der über den Stempeln angeordneten plättchenförmigen Substanzträger 5 so gewählt, dass die in den jeweiligen Stapeln obersten plättchenförmigen Substanzträger 5 in einem Abstand d unter der oberen Kante 22a der hochgezogenen Ränder 22 der Öffnungen 21 liegen, wie dies in Fig. 8 dargestellt ist.

Zur Höhenverstellung der Hubplatte 29 dient die Nachführeinrichtung 24, die im folgenden insbesondere anhand von Fig. 5 bis 8 näher beschrieben wird.

Wie Fig. 5 zeigt, weist die Bodenplatte 19 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 eine Aussparung 31 auf. An gegenüberliegenden Seiten der Aussparung 31 sind zwei Führungsleisten 32, 33 fest montiert. In endseitig geschlossenen Nuten 34a, 34b, die in den Führungsleisten 32, 33 jeweils unter einem Winkel α gegenseitig schräg verlaufen, greifen stangenförmige Hebeeinrichtungen 35 bzw. 36 mit endseitigen Zapfen ein. Außerdem weisen die Hebeeinrichtungen 35, 36 je eine Gewindebuchse oder ein sonstiges Gewindeeingriffsteil 37 auf, welche mit gegenläufigen Gewindeabschnitten 38a, 38b einer Gewindestange 38 in Eingriff sind, so dass zwei gegenläufige Schneckengetriebe gebildet wer-

den und die Hebeeinrichtungen 35, 36 bei Drehung der Gewindestange 38 mittels eines daran befestigten, manuell betätigbaren Drehknopfes 39 in der einen Drehrichtung entsprechend den Neigungswinkeln der Führungsnuten 34a, 34b gegenseitig schräg nach oben und bei Drehung des Drehknopfes 39 in der Gegenrichtung schräg nach unten verstellt werden.

Die Hebeeinrichtungen 35, 36 besitzen jeweils Schwalbenschwanznuten 41, in welche Schwalbenschwanzprofile 41a an der Unterseite der Hubplatte 29 gleiten können. Andererseits können Stifte 42 der Hubplatte 29 in vertikalen Nuten 43 der Führungsleisten 32, 33 gleiten. Dies hat zur Folge, dass die Hubplatte 29 an den Bewegungen der Hebeeinrichtungen 35, 36 im Umfang der Vertikalkomponenten teilnimmt, nicht aber im Umfang der Horizontalkomponenten. Demnach kann die Hubplatte 29 durch Drehen des Drehknopfes 39 je nach Drehrichtung gehoben oder gesenkt werden, wobei der Drehknopf 39 an den Vertikalbewegungen der Hubplatte 29 teilnimmt. Bei gegenseitig gleichen Neigungswinkeln α der beiden Führungsnuten 34a, 34b findet bei Betätigung des Drehknopfes 39 eine Parallelverstellung der Hubplatte 29 statt. Hingegen wird eine Höhenverstellung der Hubplatte 29 bei gleichzeitiger Änderung einer Neigung dieser Hubplatte erreicht, falls die Führungsnuten 34a, 34b entgegen der dargestellten Ausführungsform unterschiedliche Neigungswinkel aufweisen. Dies kann u. U. zweckmäßig sein, falls die Substanzträger-Depots 23 der Substanzträger-Zuführungseinrichtung 12 mit plättchenförmigen Substanzträgern unterschiedlicher Dicke bestückt sein sollten.

Mit der beschriebenen Manipulationsvorrichtung kann folgendes Verfahren zum Bereitstellen von Bestandteilen für eine Vielzahl von Reaktionskammern der oben beschriebenen Art und zum gleichzeitigen Handhaben solcher Bestandteile beim Applizieren der zu behandelnden Substanzen und beim anschließenden Verschließen der Reaktionskammern durchgeführt werden.

Im Ausgangszustand der Manipulationsvorrichtung nimmt der Folienträger 11 die in Fig. 2 bis 4 dargestellte Position P2 ein, während die Substanzträger-Zuführungseinrichtung 12 die in Fig. 4 gezeigte Ruheposition P3 einnimmt oder zur Einstellung dieses Ausgangszustandes in die in Fig. 4 gezeigte Ruheposition P3 verschoben wird. In diesem Ausgangszustand ist auf der Grundplatte 10 der Manipulationsvorrichtung der Bereich gemäß der Position P1, also der Bereich, in welchem in Fig. 2 die Substanzträger-Zuführungseinrichtung 12 dargestellt ist, "leer".

Ferner wird von der Bedienungsperson bei der Betätigung der Manipulationsvorrichtung darauf hingewirkt, dass die Substanzträger-Zuführungseinrichtung 12 einen Zustand aufweist oder in einen Zustand versetzt wird, in welchem sämtliche Substanzträger-Depots 23 jeweils möglichst die gleiche Anzahl von unter sich möglichst gleich dicken plättchenförmigen Substanzträgern 5 aufweisen und die Zuführungseinrichtung 24 mit der Hubplatte 29 mittels des Drehknopfes 39 so eingestellt ist, dass in allen Substanzträger-Depots 23 der Substanzträger-Zuführungseinrichtung 12 der jeweils oberste plättchenförmige Substanzträger 5 des über dem jeweiligen Stempel 30 angeordneten Plättchenstapels um den Abstand d unter der oberen Kante des Randes 22 der jeweiligen Öffnung 21 der Deckplatte 20 der Substanzträger-Zuführungseinrichtung 12 liegt.

Daraufhin wird der Folienträger 11 aus der Position P2 gemäß Fig. 2 um die Schwenkachse 13 um etwa 180° geschwenkt, so dass er nunmehr die Position P1 einnimmt, welche in der Darstellung von Fig. 2 von der Substanzträgerzuführungseinrichtung 12 eingenommen wird, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass in dieser Betriebsphase

die Substanzträger-Zuführungseinrichtung 12, wie oben erwähnt, die Position P3 gemäß Fig. 4 einnimmt. Der Folienträger 11 liegt in der Position P1 auf einer nicht dargestellten, auf der Grundplatte 10 befestigten Auflage auf, die ähnlich ausgebildet ist wie die Auflage 17. Somit nimmt der Folienträger 11 auch in der Position P1 eine annähernd horizontale Lage ein.

Nachdem der Folienträger 11 in die vorgenannte Position P1 verschwenkt wurde, wird eine Klebefolie 4 mit der Klebeschicht nach unten auf die Folienaufnehmer 13, 16 des Folienträgers 11 aufgelegt, wobei die Folie aufgrund der Wirkung ihrer Klebeschicht auf den Folienaufnehmern 13, 16 haftet. Die hierbei verwendete Folie überdeckt die gesamte Fläche der Markierungsplatte 18 des Folienträgers 11.

Wahlweise können aber auch nur mehr oder weniger schmale Streifen einer Folie 4 zwischen den Folienaufnehmern 13, 16 des Folienträgers 11 aufgespannt werden, falls nur ein Teil der vier Reihen von Reaktionskammern der beispielsweise 24 Reaktionskammern umfassenden Reaktionskammereinheit I für die Durchführung von Behandlungsvorgängen in diesen Reaktionskammern ausgewählt und dafür entsprechend präpariert werden soll.

Im nächsten Schritt wird der Folienträger 11 zusammen mit der auf seinen Folienaufnehmern 13, 16 haftenden Folie 4 um die Drehachse der Welle 13 wiederum um 180° in die in Fig. 2 bis 4 gezeigte Position zurückverschwenkt. Anschließend wird die Substanzträger-Zuführungseinrichtung 12 längs der Schienen 25a, 25b, 26a, 26b aus der Ruheposition gemäß Fig. 4 in die Arbeitsposition P1 gemäß Fig. 2 verschoben.

In einem weiteren Schritt wird der Folienträger 11 zusammen mit der auf seinen Folienaufnehmern 13, 16 haftenden Folie 4 erneut um die Drehachse der Welle 13 wiederum um 180° in die Position P1 geschwenkt, so dass die Folie 4 nunmehr auf die hochgezogenen Ränder 22 der Öffnungen 21 der Deckplatte 20 der Substanzträger-Zuführungseinrichtung 12 zu liegen kommt. Wie bereits erwähnt, liegen in dieser Position die die Kreuzungspunkte von Zeilen und Spalten anzeigenden Markierungspunkte der Markierungsplatte 18 über und zentrisch zu den Öffnungen 21 der Deckplatte 20 der Substanzträger-Zuführungseinrichtung 12.

Da in den Substanzträger-Depots 23, die in und unter den Öffnungen 21 der Deckplatte 20 liegen, die jeweils obersten plättchenförmigen Substanzträger 5 der Plättchenstapel bevorzugt um einen Abstand d unter der oberen Kante des hochgezogenen Randes 22 der Öffnungen 21 liegen, wird eine Berührung der Folie 4 mit dem obersten plättchenförmigen Substanzträger 5 erst dadurch bewirkt, dass in einem weiteren Arbeitsgang zur Aufnahme eines plättchenförmigen Substanzträgers 5 aus dem Substanzträger-Depot 23 die Folie 2 über dem jeweiligen Substanzträger-Depot 13 vom Bediener der Vorrichtung leicht eingedrückt wird, bis sich der eingedrückte Bereich der Folie 4 an den obersten plättchenförmigen Substanzträgern 5 der in den Substanzträger-Depots 23 jeweils enthaltenen Plättchenstapel anlegt. Dieser leicht eingedrückte Zustand der Folie 4 ist in Fig. 8 dargestellt.

Statt dessen können die Substanzträger-Depots 23 unter Berücksichtigung der Dicke der jeweils eingesetzten plättchenförmigen Substanzträger 5 auch so gestaltet sein, dass die obere Fläche des jeweils obersten plättchenförmigen Substanzträgers 5 der in die jeweiligen Substanzträger-Depots eingesetzten Plättchenstapel mit der oberen Kante des Randes 23 der jeweiligen Öffnungen 21 bündig abschließt.

Durch die beschriebene Anordnung kann sichergestellt werden, dass nur jeweils ein plättchenförmiger Substanzträger 5 pro Substanzträger-Depot, nämlich der jeweils oberste plättchenförmige Substanzträger 5 des im jeweiligen Sub-

stanzträger-Depot 23 enthaltenen Plättchenstapels, von der Folie 4 aufgenommen wird und aufgrund der klebenden Wirkung der Klebeschicht dieser Folie an deren Unterseite haften bleibt.

Da der Rand 22 einer jeden Öffnung 22 der Deckplatte 21 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 aus der Ebene der Deckplatte 21 heraus nach oben konisch zuläuft, ist die Kontaktfläche zwischen dem Rand 22 der Öffnung 21 der Deckplatte 20 und der Folie 4 minimal, so dass ein unerwünschtes Anhaften der Folie 4 mit ihrer Klebeschicht an größeren Teilbereichen der Deckplatte 20 vermieden wird. Dieser Vorteil wird auch dann erreicht, falls anstelle eines konisch zulaufenden Randes 22 der jeweilige Rand der Öffnungen 21 alternativ mit Zacken oder einer Riffelung versehen wird, so dass die Kontaktfläche zwischen der Folie 4 und dem Rand der Öffnungen 21 auch dann sehr gering ist.

In einem nächstfolgenden Arbeitsgang wird der Folienträger 11 mit der an ihm weiterhin haftenden Folie 4 und allen daran haftenden plättchenförmigen Substanzträgern 5 erneut um die Drehachse der Welle 13 um ca. 180° in die Position P2 gemäß Fig. 2 bis 4 zurückverschwenkt, bis der Folienträger 11 auf der Auflage 17 zum Aufliegen kommt. In dieser Position P2 kommen die an der Folie 4 haftenden plättchenförmigen Substanzträger 5 nach oben zu liegen.

Daraufhin werden Tropfen 6 der zu testenden Substanzproben auf die einzelnen plättchenförmigen Substanzträger 5 jeweils annähernd mittig appliziert, wozu die durch die transparenten plättchenförmigen Substanzträger 5 und die transparente Folie 4 hindurchscheinenden Markierungspunkte der Markierplatte 18 des Folienträgers 11 eine zusätzliche optische Orientierungshilfe geben.

Ferner wird die Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 längs der Schienen 25a, 25b, 16a, 26b aus der Position P1 gemäß Fig. 2 und 3 wieder in die Ruheposition P3 gemäß Fig. 4 zurückverschoben und an der hierdurch frei gewordenen Position P1 eine Reaktionskammereinheit I mit beispielsweise 24 Reaktionskammern 1 angeordnet, wozu die seitlichen Anschläge 55, 56, die an der Grundplatte 10 vorgesehen sind, eine genaue Positionierung ermöglichen. Damit ist der Betriebszustand gemäß Fig. 4 erreicht.

Sodann werden die einzelnen Reaktionskammern 1 der Reaktionskammereinheit I bei der beschriebenen Ausführungsform jeweils mit einem Fällungsmittel 7 gefüllt, soweit dies nicht schon früher erfolgt ist.

In einem weiteren Arbeitsgang wird der Folienträger 11 mit der an den Folienaufnehmern 13, 16 weiterhin haftenden Folie 4 und den an der Folie haftenden plättchenförmigen Substanzträgern 5 und den darauf von oben her applizierten Tropfen 6 von Substanzproben aus der Position P2 erneut um die Drehachse der Welle 13 um etwa 180° in die Position P1 geschwenkt. Dabei gelangen die plättchenförmigen Substanzträger 5 mit den hierauf applizierten Tropfen 6 von Substanzproben jeweils mittig in die Öffnungen der einzelnen Reaktionskammern 1 der Reaktionskammereinheit I, während umgebende Ringbereiche der Folie 4 sich an die vorstehenden Ränder 3 der einzelnen Reaktionskammern 1 der Reaktionskammereinheit I anlegen und an diesen Rändern haften bleiben. Damit werden die Reaktionskammern 1 mittels der Folie 4 jeweils luftdicht verschlossen. Um ein Anhaften der Folie 4 an den Rändern der Reaktionskammern 1 sicher zu gewährleisten, kann von dem die Vorrichtung Bedienenden mit der Hand oder mit einem geeigneten Werkzeug auf die Rückseite der Folie gedrückt werden, so dass die Folie mit einem deutlichen Anpressdruck an die Ränder 3 der Reaktionskammern 1 angedrückt wird.

Daraufhin werden die seitlichen Randstreifen der Folie 4 von den Folienaufnehmern 13, 16 des Folienträgers 11 abgelöst, worauf der Folienträger 11 ohne Folie aus der Position

P1 in die in Fig. 2 bis 4 gezeigte Position P2 zurückgeklappt wird, während die abgelöste Folie 4 in der Position P1 verbleibt.

Zuletzt wird die Folie 4 ggf. durch weiteres leichtes Andrücken an die Ränder 3 der Reaktionskammern 1 der Reaktionskammereinheit I mit diesen Rändern sicher verklebt. Dann wird die Folie 4 so geschnitten, dass die einzelnen Reaktionskammern 1 der Reaktionskammereinheit I voneinander separiert werden. Die Reaktionskammern 1 werden der Manipulationsvorrichtung entnommen. Dieser Arbeitsgang kann vor oder nach Ablauf der in den einzelnen Reaktionskammern 1 ablaufenden Behandlungen, zum Beispiel von Behandlungen nach dem "Hanging Drop"-Diffusionsverfahren, der in den jeweiligen Tropfen 6 enthaltenen Substanzproben erfolgen.

Zur Vorbereitung auf einen neuen Arbeitszyklus werden mittels der Nachführeinrichtung 24 die in den Substanzträger-Depots 23 stapelweise angeordneten plättchenförmigen Substanzträger 5 um die Dicke eines Substanzträgers durch manuelles Drehen des Drehknopfes 39 nach oben nachgeführt, bis wiederum ein Abstand "d" gemäß Fig. 8 eingestellt ist. Daraufhin ist die Manipulationsvorrichtung für einen nächsten Arbeitszyklus bereit.

Bei einer bevorzugten Variante der oben beschriebenen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Manipulationsvorrichtung ist die Grundplatte 10 für den daran schwenkbar gelagerten Folienträger 11 rechteckig, während die Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 und eine benachbart angeordnete Halterung zur lösbaren Befestigung einer jeweiligen Reaktionskammereinheit I als Ganzes einen Schlitten bilden, der relativ zur Grundplatte 10 des Folienträgers 11 verschiebbar ist. Dabei sind die Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 und die Halterung für eine jeweilige Reaktionskammereinheit I in Verschieberichtung derart benachbart angeordnet, dass wechselweise die Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 und eine in der vorgenannten Halterung gehaltene Reaktionskammereinheit I in die Position P1 überführbar sind, in welcher sie von der auf dem Folienträger 11 aufgespannten Folie 4 nach entsprechendem Verschwenken des Folienträgers 11 wechselweise überlagert werden können. Diese Variante ist in den Zeichnungen nicht näher dargestellt. Fig. 2 und 4 zeigen hierzu lediglich einen nur gestrichelt angedeuteten Handgriff H, der an einem Schlitten dieser Variante angeordnet und zur manuellen Verschiebung dieses Schlittens bei der vorbeschriebenen Betriebsweise dient.

Selbstverständlich sind die oben beschriebene Manipulationsvorrichtung und das mit dieser Manipulationsvorrichtung durchführbare Verfahren nicht darauf beschränkt, dass eine Anzahl von 24 Reaktionskammern in Form einer Reaktionskammereinheit I vorgesehen wird. Statt dessen kann auch eine größere oder geringere Anzahl von Reaktionskammern 1 vorgesehen werden. Insbesondere können die beschriebene Manipulationsvorrichtung und das beschriebene Verfahren auch daran angepasst werden, dass nur eine einzige Reaktionskammer 1 vorgesehen wird.

In weiterer Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Manipulationsvorrichtung können die im Zusammenhang mit dieser Vorrichtung beschriebenen, vom Bedienenden manuell durchzuführenden Arbeitsgänge auch automatisiert werden, wozu für die Hin- und Her-Verstellung des Folienträgers 11 und der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 sowie ggf. auch für die schrittweise Höhenverstellung der Hubplatte 29 motorische Antriebe und eine Einrichtung zur automatischen Steuerung des Programmablaufs vorgesehen werden, was jedoch in den Zeichnungen nicht näher dargestellt ist.

Die mit der Lagerung des Folienträgers 11 auf der Welle

13 gebildete Wendeeinrichtung für den Folienträger 11 kann entfallen und ggf. durch eine einfache Verstelleinrichtung zum axialen Zustellen des Folienträgers 11 mit der Folie 4 in Richtung zur Abdeckplatte 20 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 hin ersetzt werden, falls in einer nicht dargestellten Modifikation der oben beschriebenen Ausführungsform der Erfindung die zu testenden Substanzproben, die in Tropfenform auf die an der Folie 4 haftenden Substanzträger 5 appliziert werden, nicht von oben her auf die jeweiligen Substanzträger 5 aufgebracht werden, wie dies bei der oben beschriebenen Ausführungsform der Fall ist, sondern von unten her mittels einer beispielsweise aus der Tintenstrahl-Spritztechnik im Prinzip bekannten Spritzvorrichtung auf die Substanzträger 5 der vom Folienträger 11 aufgenommenen Folie 4 aufgespritzt werden, wobei die Folie 4 in einer Anordnung verbleibt, in welcher die mit den Substanzträgern 5 versehene Fläche der Folie nach unten gerichtet ist. Dieses Aufspritzen von unten her kann somit durchgeführt werden, wenn sich der Folienträger 11 mit der Folie 4 und den daran haftenden Substanzträgern 5 in der Überlagerungsposition P1 befindet.

Somit kann mit der beschriebenen Manipulationsvorrichtung ein Verfahren zum Zuführen einer Substanz tragenden Folie an eine Öffnung eines Gefäßes von mindestens einer zur Behandlung einer Substanz bestimmten Reaktionskammer, vorzugsweise zur Behandlung nach einem "Hanging Drop"-Dampfdiffusionsverfahren, in der Weise durchgeführt werden, dass

- eine Folie 4 oder ein streifenförmiger Abschnitt einer Folie 4 auf einen Folienträger 11 mit Folienaufnehmern 13, 16 aufgebracht wird,
- eine Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 mit mindestens einem Substanzträger-Depot 23, das mindestens einen Substanzträger 5 enthält, relativ zum Folienträger 11 in eine Überlagerungsposition P1 überführt wird, in der die Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 und der Folienträger 11 so übereinander angeordnet sind, dass die am Folienträger 11 aufgespannte Folie 4 über einem Substanzträger 5 des mindestens einen Substanzträger-Depots 23 angeordnet ist,
- jeweils ein Substanzträger 5 aus dem mindestens einen Substanzträger-Depot 23 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 mittels der Folie 4 aufgenommen wird,
- die zu behandelnde Substanz auf den zumindest einen, auf der Folie 4 vorhandenen Substanzträger 5 appliziert wird,
- die Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 relativ zum Folienträger 11 aus der Überlagerungsposition P1 verstellt wird und
- mindestens eine Reaktionskammer 1 mit jeweils einem eine Öffnung aufweisenden Gefäß 2 relativ zum Folienträger 11 in die Überlagerungsposition P1 verbracht wird, so dass der mindestens eine Substanzträger 5 auf der Folie 4 jeweils über der Öffnung des Gefäßes 2 der mindestens einen Reaktionskammer 1 angeordnet ist und
- die mindestens eine Reaktionskammer 1 mittels der Folie 4 verschlossen wird.

In Abhängigkeit davon, ob in dem mindestens einen Substanzträger-Depot 23 ein Vorratsraum für nur einen Substanzträger 5 oder für mehrere Substanzträger vorgesehen ist, wird vor oder nach einem Arbeitszyklus oder spätestens nach mehreren Arbeitszyklen im Zuge eines nächst folgenden Arbeitszyklus vor dem Verstellen der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 relativ zum Folienträger 11 in die

Überlagerungsposition P1 das mindestens eine Substanzträger-Depot 23 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 jeweils mit mindestens einem Substanzträger 5 befüllt.

5 Vorrichtung zum Befüllen der Substanzträger-Depots

Wie insbesondere Fig. 8 zeigt und weiter oben näher beschrieben ist, enthalten beim Ausführungsbeispiel gemäß Fig. 2 bis 8 vorhandene Substanzträger-Depots 23 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 jeweils einen Stapel von plättchenförmigen Substanzträgern 5, wobei der im Stapel jeweils enthaltene Vorrat an Substanzträgern 5 bei jedem Arbeitszyklus geringer wird, bis er völlig aufgebraucht ist. Spätestens dann muss der Vorrat an Substanzträgern 5 in den einzelnen Substanzträger-Depots 23 erneuert werden.

Hierzu dient eine erfindungsgemäße Befüllvorrichtung. Ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel einer Vorrichtung zum Befüllen der Substanzträgerdepots 23 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 mit Substanzträgern 5 wird im folgenden anhand von Fig. 9 bis 11 näher beschrieben.

Die Befüllvorrichtung 45 umfasst ein im wesentlichen hohlzylindrisches oder rohrförmiges Gehäuse 46 mit einer axialen Aushöhlung 47, die sich an einem Ende des Gehäuses 46 zu einem Einfüllraum 48 etwa konisch aufweitet. Diese Aushöhlung 47 ist vorzugsweise als axiales Durchloch ausgebildet, das über den größten Teil der Länge des Gehäuses 46 eine lichte Weite h hat, die geringfügig größer ist als der Durchmesser der plättchenförmigen Substanzträger 5.

Das Gehäuse 46 ist an dem Ende, an dem sich der Durchmesser des zylindrischen Durchlochs 47 zum Einfüllraum 48 aufweitet, mit einem Deckel 49 verschließbar, der mittels eines Gewindes 50 auf das Gehäuse 46 aufgeschraubt werden kann.

Am anderen Ende des Gehäuses 46 ist ein elastisch aufweitbarer Abschlusbring 51 angeordnet. Dieser weist eine Öffnung auf, deren Durchmesser e bei nicht aufgeweitetem Abschlusbring kleiner als der Durchmesser h und kleiner als der Durchmesser der Substanzträger 5 ist. Vorzugsweise weist der Innenrand der Öffnung des Abschlusbring 51 auf einer Seite, die nach innen gerichtet ist, oder auf beiden Seiten eine radial nach innen vorspringende, ringförmig umlaufende Abschrägung, also eine Phase 52 auf. Diese ringförmig umlaufende Abschrägung 52 bildet den vorgenannten Öffnungsdurchmesser e .

Der Abschlusbring 51 wird mittels einer Abdeckung 53 gehalten, die mittels eines Gewindes 54 auf das Gehäuse 46 geschraubt werden kann und einen Durchlass 55 mit einem Durchmesser aufweist, der größer als der vorerwähnte Durchmesser h ist, aber trotzdem so bemessen ist, dass der Abschlusbring 51 aus dem Gehäuse 46 nicht herausfallen kann.

Ein Aussendurchmesser des Abschlusbring 51, der einen umlaufenden elastischen Ring 56 aufweist, vorzugsweise einen Gummiring, ist kleiner als ein Innendurchmesser einer Aussparung 57 in dem Gehäuse 46, in welcher der Abschlusbring 51 angeordnet ist.

Fig. 10 zeigt den Abschlusbring 51 in vergrößerter Darstellung in der Draufsicht. Der Abschlusbring 51 besteht beim gezeigten Ausführungsbeispiel aus vier einzelnen Segmenten 51a, 51b, 51c und 51d, die zusammengesetzt einen Ring ergeben, wobei jedoch zwischen den einzelnen Segmenten Zwischenräume verbleiben können, wie dies in Fig. 10 dargestellt ist. Die einzelnen Segmente 51a, 51b, 51c und 51d weisen entsprechende Segmente der ringförmigen, radial nach innen vorspringenden Abschrägung 52 auf und werden mittels des elastischen-Rings 56 zusammengehalten.

Fig. 11 zeigt die Anordnung des elastischen Rings 56 am Umfang der Segmente 51b und 51c. Alle Segmente 51a, 51b, 51c und 51d weisen jeweils eine umlaufende Aussparung 58 auf, mittels der ein Abrutschen des Gummiringes 56 von den einzelnen Segmenten 51a, 51b, 51c und 51d des Abschlusbrings 51 verhindert wird.

Der Abschlusstring 51 wird mittels einer Halterung 53 so vor der axialen Aushöhlung 47 des Gehäuses 46 gehalten, dass die Öffnung des Abschlusstringes 51 bis zu einem Durchmesser größer als oder gleich dem Durchmesser der Substanzträger 5 aufgeweitet werden kann, wobei er in die Aussparung 57 eingreifen kann.

Im folgenden wird die Funktion der oben beschriebenen Befüllvorrichtung 45 zum Befüllen eines Substanzträger-Depots 23 mit Substanzträgern 5 beschrieben. Diese Befüllvorrichtung 45 wird vorzugsweise für Substanzträgerdepots 23 verwendet, bei denen der Rand 22 der jeweiligen Öffnung 21 der Deckplatte 20 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 als konisch zulaufender Vorsprung ausgebildet ist.

Zur Befüllung wird zuerst der Deckel 49 von dem Gehäuse 46 abgeschraubt. Dann werden mehrere plättchenförmige Substanzträger 5 in den Einfüllraum 48 der Aushöhlung 47 geschüttet. Durch leichtes Erschüttern, zum Beispiel durch Schütteln des Gehäuses 46, fallen die plättchenförmigen Substanzträger 5 in die zylindrische Bohrung der Aushöhlung 47 und ordnen sich dort zu einem Stapel, der auf den Ringsegmenten 51a, 51b, 51c und 51d jeweils zugeordneten Segmenten der radial nach innen vorspringenden Abschrägung 52 des Abschlusstringes 51 aufliegt. Daraufhin wird der Deckel 49 auf das Gehäuse 46 wieder aufgeschraubt.

Wird nun die Befüllvorrichtung 45 auf ein Substanzträger-Depot 23 mit einem konisch ausgeführten Rand 22 aufgesetzt, greift der konische Rand 22 in die durch die Segmente 51a, 51b, 51c und 51d des Abschlusstringes 51 gebildete Öffnung, so dass die einzelnen Segmente gegen die Wirkung des elastischen Ringes 56 auseinander gespreizt und der Durchmesser der Öffnung des Abschlusstringes 51 dadurch vergrößert wird. Deshalb können die plättchenförmigen Substanzträger 5 durch die so erweiterte Öffnung nach unten "durchfallen" und aus dem Gehäuse 46 der Befüllvorrichtung 45 heraus in das Substanzträger-Depot 23 eintreten.

Vorzugsweise kann am Deckel 49 ein schraubenförmiger elastischer Niederhalter (nicht dargestellt) vorgesehen werden, der auf dem obersten plättchenförmigen Substanzträger 5 des im Gehäuse 46 vorhandenen Plättchenstapels anliegt und den Plättchenstapel leicht nach unten drückt, so dass nach Aufsetzen der Befüllvorrichtung 45 auf ein Substanzträger-Depot 23 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 der Austritt von plättchenförmigen Substanzträgern 5 aus dem Gehäuse 46 der Befüllvorrichtung 45 und der Eintritt in das Substanzträger-Depot 23 auch dann sicher gewährleistet ist, falls die Substanzträger 5 sich gegenseitig etwas verkannten sollten und ohne die Wirkung dieses elastischen Niederhalters innerhalb der Befüllvorrichtung 45 klemmen könnten.

Nach dem Abziehen der Befüllvorrichtung 45 von der Öffnung 22 eines auf die obige Weise befüllten Substanzträger-Depots 23 der Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 kehren die Segmente 51a, 51b, 51c, 51d des Abschlusstringes 51 aus der aufgespreizten Stellung unter der Wirkung des elastischen Ringes 56 in die nicht aufgeweitete Position gemäß Fig. 9 zurück, so dass die Aushöhlung 47 des Gehäuses 46 nach unten wieder so weit verschlossen ist, dass in der Aushöhlung noch vorhandene oder nachgefüllte Substanzträger 5 aus dem Gehäuse 46 nicht herausfallen können.

Somit läßt sich eine Vielzahl von einzelnen Substanzträger-Depots 23 auf einfache und schnelle Art und Weise mit der Befüllvorrichtung 45 befüllen.

Die beschriebene Befüllvorrichtung 45 ist einfach und kostengünstig herzustellen. Sie eignet sich nicht nur dazu, Substanzträger-Depots 23 in einer Substanzträger-Zuführeinrichtung 12 der oben beschriebenen Art mit plättchenförmigen Substanzträgern 5 zu befüllen, sondern kann auch zum Befüllen von anderen rohrförmigen Depots oder Magazinen mit plättchen- oder scheibenförmigen Gegenständen verwendet werden, so zum Beispiel zum Befüllen von Tablettenröhrchen mit einer jeweils vorgegebenen Anzahl von plättchen- oder scheibenförmigen Tabletten.

15 Gemeinsame Abdeckfolie für mehrere Behandlungsvorrichtungen

Ist eine Behandlungsvorrichtung mit einer Anzahl von mehreren Reaktionskammern 1, beispielsweise in matrixartiger gegenseitiger Anordnung entsprechend der Reaktionskammereinheit I gemäß Fig. 4, und mit einer gemeinsamen Abdeckfolie 4 zum Verschließen der einzelnen Reaktionskammern 1 dieser Reaktionskammereinheit I vorgesehen, so kann von der Anordnung einer der Anzahl der Reaktionskammern 1 entsprechenden Anzahl von Substanzträgern 5 an der gemeinsamen Abdeckfolie 4 abgesehen werden, falls hierfür eine Folie vorgesehen wird, welche in den Teilbereichen, die zur Anbringung von Tropfen der jeweiligen Substanzen an der Folie dienen, frei von Klebstoff ist, der zum Verschließen der Reaktionskammern 1 mittels der gemeinsamen Folie 4 verwendet wird.

Insbesondere kann eine Abdeckfolie vorgesehen werden, bei welcher diejenige Fläche der Folie, auf welcher die tropfenförmigen Materialproben 6 der zu behandelnden Substanzen appliziert werden, im wesentlichen nur in den Teilbereichen, die an den Rändern 3 der Reaktionskammern 1 anliegen, mit Klebstoff versehen ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform dieser erfindungsgemäßen Ausgestaltung einer Abdeckfolie ist in Fig. 12 und 13 schematisch dargestellt und wird nachfolgend näher beschrieben.

Gemäß Fig. 12 ist eine Abdeckfolie 4' vorgesehen, die zur Verwendung in der oben beschriebenen Manipulationsvorrichtung etwa gleiche äußere Abmessungen aufweist wie die im Zusammenhang mit der Manipulationsvorrichtung weiter oben beschriebene Folie 4. Vorzugsweise besteht die Folie 4' oder eine Oberflächenschicht derselben aus einem Material, das in Bezug auf Wechselwirkungen mit den Substanzen, die in den auf die Folie zu applizierenden Tropfen 6 enthalten sind, gleiche oder ähnlich günstige Eigenschaften aufweist wie die in der zuerst beschriebenen Ausführungsform vorgesehenen Substanzträger 5. Diese Folie 4' besteht vorzugsweise aus transparentem Kunststoff und weist im Vergleich zu der in Verbindung mit plättchenförmigen Substanzträgern 5 vorgesehenen Folie 4 vorzugsweise eine höhere Steifigkeit auf, so dass sie an die mechanische Stabilität von plättchenförmigen Substanzträgern 5 annähernd herankommt, andererseits aber doch noch eine zum Verschließen der Reaktionskammern 1 hinreichende Elastizität behält und nach Aufbringen auf die Reaktionskammern 1 einer Reaktionskammereinheit I zum nachträglichen Einfüllen von Fällungslösung in die Reaktionskammern mit der Spitze einer Spritze oder Pipette in ähnlicher Weise durchstoßen werden kann wie die Folie 4 der zuerst beschriebenen Ausführungsform.

Die Folie 4' kann auf der Seite, auf der die Tropfen 6 mit Substanzproben gemäß Fig. 13 in einer weiter unten noch näher beschriebenen Weise appliziert werden, mit einer zu-

sätzlichen, in den Zeichnungen nicht dargestellten Schicht (nicht dargestellt) versehen sein, welche ähnlich wie ein in der zuerst beschriebenen Ausführungsform als Substanzträger 5 verwendetes Glasplättchen nur gering benetzbar ist und in den auf der Folie 4' jeweils applizierten Tropfen 6 eine hohe Oberflächenspannung aufrechterhält, so dass die auf die Folie 4' applizierten Tropfen 6 auf der Folie nicht auseinanderlaufen oder "verlaufen".

Insbesondere kann die Folie 4' insgesamt oder eine auf ihr angeordnete nicht-benetzende Schicht aus Polyäthylen oder Silikon bestehen.

In der Darstellung gemäß Fig. 12 und 13 ist die Folie 4', die ggf. mit einer hohen Oberflächenspannung in den Tropfen 6 aufrechterhaltenden Beschichtung versehen ist, an der nach unten weisenden Fläche nur partiell mit Klebstoff beschichtet, und zwar in der Weise, dass sich ein Muster aus rasterartig verteilten, jeweils ringförmigen Klebstoffschichten 60 ausbildet, wobei der Innendurchmesser eines jeden Klebstoffringes 60 etwas kleiner und der Außendurchmesser etwas größer ist als der Durchmesser des Randes 3 des Gefäßes 2 einer jeweiligen Reaktionskammer 1. Die rasterartige Anordnung der Klebstoffringe 60 auf der Folie 4' entspricht der rasterartigen Anordnung der Reaktionskammern 1 in der Reaktionskammereinheit I in der Weise, dass bei Auflegen der Folie 4' mit der das Muster aus Klebstoffringen 60 tragenden Fläche auf die Ränder 3 der Reaktionskammern 1 der Reaktionskammereinheit I jeweils eine Rundumverklebung der Folie 4' mit den Gefäßrändern 3 der Reaktionskammern 1 der Reaktionskammereinheit I erfolgen kann. Dabei bleiben jedoch die Folienbereiche 61 innerhalb der einzelnen Klebstoffringe 60 frei von Klebstoff, wie dies in Fig. 13 veranschaulicht ist.

Ferner weist die Folie 4' auf der Seite, auf welcher die Klebstoffringe 60 vorgesehen sind, auch an ihren gegenüberliegenden seitlichen Rändern jeweils einen Klebstoffstreifen 62 auf.

Zum Schutz der Klebstoffringe 60 und der Klebstoffstreifen 62 kann auf der hiermit beschichteten Fläche der Folie 4' zusätzlich eine abziehbare Schutzfolie 63 vorgesehen sein, welche in ihren äußeren Abmessungen dem Format der Folie 4' entspricht und die Klebstoffringe 60 und Klebstoffstreifen 62 gegen unerwünschtes Anhaften an anderen Gegenständen schützt, bevor der weiter unten beschriebene bestimmungsgemäße Gebrauch der Folie 4' einsetzt. Die Schutzfolie 63 ist in Fig. 12 zur besseren Veranschaulichung in "exploded view" dargestellt, liegt aber tatsächlich direkt auf der Abdeckfolie 4' auf.

Der Gebrauch der Folie 4' mit der oben beschriebenen Manipulationsvorrichtung ist folgendermaßen.

In einem ersten Schritt wird in der anhand von Fig. 2 bis 8 oben beschriebenen Manipulationsvorrichtung der Folienträger 11 aus der Ruheposition P2 in die Position P1 verschwenkt, so dass er der Reaktionskammereinheit I überlagert sein würde, wenn diese in der Position gemäß Fig. 4 angeordnet wäre.

In der Position P1 wird in einem zweiten Schritt eine gemäß Fig. 12 mit Klebstoffringen 60 und Klebstoffstreifen 62 versehene Folie 4' nach Abziehen der Schutzfolie 63 auf den Folienträger 11 aufgelegt, wobei diejenige Seite der Folie 4', welche die Klebstoffringe 60 und Klebstoffstreifen 62 trägt, nach unten weist, also in Richtung zur Reaktionskammereinheit I, wenn diese in der Position P1 angeordnet wäre. Dabei legen sich die seitlichen Klebstoffstreifen 62 der Folie 4' auf die Folienaufnehmer 13, 16 und bilden mit diesen Folienaufnehmern eine lösbare Klebeverbindung, so dass die Folie 4' zwischen diesen Folienaufnehmern 13, 16 gespannt ist.

In einem dritten Schritt wird durch Zurückschwenken des

Folienträgers 11 in die Position P2 die auf dem Folienträger 11 aufgespannte Folie 4' mit der die Klebstoffringe 60 tragenden Seite nach oben gewendet, worauf Tropfen 6 mit Substanzproben auf die jeweils zentral innerhalb der Klebstoffringe 60 liegenden Flächenbereiche 61 der Folie 4' appliziert werden. Diese innerhalb der Klebstoffringe 60 liegenden Flächenbereiche 61 sind frei von Klebstoff, so dass die Tropfen 6 unmittelbar auf die Folie 4' in diesen Flächenbereichen 61 gelangen und dort aufgrund von Adhäsionskräften haften.

In einem vierten Schritt wird nach Einbringen einer Reaktionskammereinheit I mit mehreren Reaktionskammern 1 in die Manipulationsvorrichtung in die Position P1 der Folienträger 11 mit der darauf aufgespannten Folie 4' und den darauf applizierten, Substanzproben enthaltenden Tropfen 6 aus der Position P2 erneut in die Position P1 geschwenkt, so dass die Folie 4' die Reaktionskammereinheit I überlagert. Daraufhin wird die Folie 4' durch manuelles Andrücken der Klebstoffringe 60 von der Folien-Rückseite her an die Ränder 3 der jeweils korrespondierend angeordneten Reaktionskammern 1 der Reaktionskammereinheit I mit diesen Rändern verklebt, wodurch die zugeordneten Reaktionskammern durch die Folie 4' unter Einschluss der in den jeweiligen Tropfen 6 enthaltenen Substanzproben in den Reaktionskammern 1 jeweils nach außen hin verschlossen werden.

In einem letzten Schritt wird die Folie 4' an den Klebstoffstreifen 62 von den Folienaufnehmern 13, 16 abgelöst oder es wird die Folie 4' von den an den Folienaufnehmern 13, 16 klebenden Randstreifen abgeschnitten, worauf der Folienträger 11 unter Belassung der abgelösten oder abgetrennten Folie 4' auf den Reaktionskammern 1 der Reaktionskammereinheit I in die Position P2 zurückgeklappt wird und die Reaktionskammereinheit I mit den durch die Folie 4' verschlossenen Reaktionskammern 1 zur Entnahme aus der Manipulationsvorrichtung freigegeben wird. Die derart freigegebene Reaktionskammereinheit I mit der an den Reaktionskammern 1 angeklebten Folie 4' und den an ihr haftenden Tropfen 6 von Substanzproben ist in Fig. 13 dargestellt, wobei lediglich zur besseren Veranschaulichung ein Eckenbereich der Folie 4' in einer teilweise angehobenen Position dargestellt ist.

Die weitere Behandlung der Reaktionskammern 1 und der darin tropfenweise enthaltenen Substanzproben erfolgt in gleicher Weise wie bei der zuerst anhand von Fig. 2 bis 8 beschriebenen Ausführungsform, bei welcher an einer Folie 4 Substanzträger 5 angeordnet werden.

Die partielle Beschichtung der Folie 4' mit Klebstoff kann anstatt durch Ausbildung von in Abhängigkeit von der geometrischen Gestalt der Ränder 3 runden oder ggf. auch ovalen oder polygonalen Klebstoffringen 60 und Klebstoffstreifen 62 beispielsweise auch in der Weise erfolgen, dass die gesamte Fläche der Folie 4' mit Klebstoff beschichtet wird mit Ausnahme der beispielsweise kreisförmigen Flächenbereiche 61. In diesem Fall entsteht auf der Folie 4' anstelle eines aus einer Vielzahl von Klebstoffringen 60 und aus zwei randseitigen Klebstoffstreifen 62 bestehenden Musters einer Klebstoffbeschichtung ein Lochmuster mit lochähnlichen Flächenbereichen 61, die frei von Klebstoff sind, auf einer im übrigen durchgehend mit Klebstoff beschichteten Fläche der Folie 4'.

Da das Muster der partiellen Beschichtung der Folie 4' mit Klebstoff von der Anordnung und geometrischen Gestalt der Reaktionskammern 1 der jeweils verwendeten Reaktionskammereinheit I abhängt, werden bei Verwendung von Reaktionskammereinheiten mit unterschiedlich angeordneten und/oder im Bereich der Ränder 3 unterschiedlich gestalteten Reaktionskammern 1 Folien 4' mit entsprechend unterschiedlich gestalteten Mustern der partiellen Klebstoff-

beschichtung verwendet.

Patentansprüche

1. Als Reaktionskammer ausgebildete Vorrichtung zur 5
Behandlung einer Substanz, vorzugsweise nach einem
"Hanging Drop"-Dampfdiffusionsverfahren, umfas-
send ein Gefäß (2) und eine Öffnung des Gefäßes
abschließende Folie (4), an welcher die zu behandelnde 10
Substanz angeordnet wird, **dadurch gekennzeichnet**,
dass zur Aufnahme der Substanz ein Substanzträger (5)
vorgesehen ist, der an einer in das Innere der Reakti-
onskammer (1) weisenden Fläche der Folie (4) befe-
stigt ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekenn- 15
zeichnet, dass die Folie (4) transparent ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch ge-
kennzeichnet, dass der Substanzträger (5) transparent
ist.
4. Vorrichtung nach einem der vorangehenden An- 20
sprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Substanz-
träger (5) ein Plättchen ist.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekenn-
zeichnet, dass der Substanzträger (5) ein silanisiertes 25
Glasplättchen ist.
6. Vorrichtung nach einem der vorangehenden An-
sprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Substanz-
träger (5) kleiner ist als die lichte Weite der Öffnung
des Gefäßes (2).
7. Vorrichtung nach einem der vorangehenden An- 30
sprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Substanz-
träger (5) an der Folie (4) mittels eines Klebstoffes be-
festigt ist, der auf der in das Innere der Reaktionskam-
mer (1) weisenden Fläche der Folie (4) und/oder auf 35
dem Substanzträger (5) vorgesehen ist.
8. Vorrichtung nach einem der vorangehenden An-
sprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Folie (4) an
einem Rand (3) des Gefäßes (2) mittels eines Kleb-
stoffs befestigbar ist, der auf der in das Innere der Re- 40
aktionskammer (1) weisenden Fläche der Folie (4) und/
oder auf dem Rand (3) des Gefäßes (2) vorgesehen ist.
9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekenn-
zeichnet, dass die Folie (4) auf der in das Innere der Re- 45
aktionskammer (1) weisenden Fläche eine durchge-
hende Klebstoffschicht aufweist, mit welcher der Sub-
stanzträger (5) an der Folie (4) befestigbar und die Fo-
lie (4) am Rand (3) des Gefäßes (2) der Reaktionskam-
mer (1) befestigbar ist.
10. Verfahren zum Anordnen einer Substanz in einem 50
Gefäß (2) einer als Reaktionskammer (1) ausgebildeten
Vorrichtung zur Behandlung der Substanz, vorzugs-
weise nach einem "Hanging Drop"-Dampfdiffusions-
verfahren, wobei eine Öffnung des Gefäßes (2) mit ei- 55
ner Folie (4) verschlossen wird, an welcher die zu be-
handelnde Substanz angeordnet wird, dadurch gekenn-
zeichnet, dass, an einer in das Innere der Reaktions-
kammer (1) weisenden Fläche der Folie (4) ein Sub-
stanzträger (5) angeordnet und die zu behandelnde
Substanz auf den Substanzträger (5) appliziert wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekenn- 60
zeichnet, dass eine Folie (4) zum gemeinsamen Ver-
schließen von mehreren nebeneinander angeordneten
Reaktionskammern (1) verwendet wird und auf ihr
mehrere Substanzträger (5) angeordnet werden.
12. Vorrichtung zum Zuführen einer Substanz tra- 65
genden Folie (4) an eine Öffnung eines Gefäßes (2) von
mindestens einer zur Behandlung der Substanz be-
stimmten Reaktionskammer (1), mit einem Folienträ-

ger (11) mit Folienaufnehmern (13, 16) zum Aufneh-
men der Folie (4), gekennzeichnet durch

- eine Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) mit
mindestens einem Substanzträger-Depot (23), das
zur Aufnahme von mindestens einem Substanz-
träger (5) bestimmt ist, und
 - eine Verstelleinrichtung (25a, 25b, 26a, 26b,
27, 28) zum Verstellen der Substanzträger-Zu-
führeinrichtung (12) relativ zum Folienträger (11)
in eine Überlagerungsposition (P1), in welcher die
Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) und der
Folienträger (11) derart übereinander angeordnet
sind, dass die vom Folienträger (11) aufgenom-
mene Folie (4) über dem mindestens einen im
Substanzträger-Depot (23) enthaltenen Substanz-
träger (5) angeordnet ist.
13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekenn-
zeichnet, dass die Substanzträger-Zuführeinrichtung
(12) durch die Verstelleinrichtung (25a, 25b, 26a, 26b,
37, 38) zwischen einer Ruheposition (P3) und der
Überlagerungsposition (P1) verstellbar ist.
 14. Vorrichtung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch
gekennzeichnet, dass bei Einnahme der Überlage-
rungsposition (P1) durch die Substanzträger-Zuführ-
einrichtung (12) ein im mindestens einen Substanzträ-
ger-Depot (23) enthaltener Substanzträger (5) mit der
vom Folienträger (11) aufgenommenen Folie (4) ver-
bindbar ist.
 15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekenn-
zeichnet, dass zum Verbinden des Substanzträgers (5)
mit der vom Folienträger (11) aufgenommenen Folie
(4) die Folie (4) und/oder der Substanzträger (5) eine
Klebstoffschicht aufweist.
 16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekenn-
zeichnet, dass zum Verbinden des Substanzträgers (5)
mit der vom Folienträger (11) aufgenommenen Folie
(4) die auf der Folie (4) zum Ansetzen an Öffnung des
Gefäßes (2) der mindestens einen Reaktionskammer
(1) vorgesehene Klebstoffschicht verwendbar ist.
 17. Vorrichtung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch
gekennzeichnet, dass der Substanzträger (5) im Sub-
stanzträger-Depot (23) in einem Abstand (d) unterhalb
einer oberen Kante eines Randes (22) einer Öffnung
(21) der Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) ange-
ordnet ist und die Folie (5) durch Eindrücken in die
Öffnung (21) mit dem Substanzträger (5) verbindbar
ist.
 18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 17,
gekennzeichnet durch eine Wendeeinrichtung (13) zum
Wenden des Folienträgers (11) zwischen einer Appli-
zierposition (P2), in welcher eine Fläche der vom Fo-
lienträger aufgenommenen Folie nach oben weist, und
der Überlagerungsposition (P1), in welcher diese Flä-
che der Folie nach unten weist und über einem in min-
destens einem Substanzträger-Depot (23) der Sub-
stanzträger-Zuführeinrichtung (12) enthaltenen Sub-
stanzträger (5) positionierbar ist, wenn die Substanzträ-
ger-Zuführeinrichtung (12) die Überlagerungsposition
(P1) einnimmt.
 19. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekenn-
zeichnet, dass die vom Folienträger (11) aufgenom-
mene Folie (4) mit mindestens einem an der Folie an-
geordneten Substanzträger (5) aus der Überlagerungs-
position (P1) mittels der Wendeeinrichtung (13) in die
Applizierposition (P2) überführbar ist.
 20. Vorrichtung nach Anspruch 19, dadurch gekenn-
zeichnet, dass nach Entfernen der Substanzträger-Zu-
führeinrichtung (12) aus der Überlagerungsposition

- (P1) mindestens eine Reaktionskammer (1) in der Überlagerungsposition positionierbar ist und die vom Folienträger (11) aufgenommene Folie (4) mit dem daran angeordneten Substanzträger (5) und der darauf applizierten Substanz durch Überführen des Folienträgers mittels der Wendeeinrichtung (13) aus der Applizierposition (P2) in die Überlagerungsposition (P1) an die Öffnung des Gefäßes (2) der mindestens einen Reaktionskammer (1) heranführbar ist.
21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Substanzträger-Depot (23) zur Aufnahme eines Stapels von plättchenförmigen Substanzträgern (5) eingerichtet und durch eine Nachführeinrichtung (24) höhenverstellbar ist.
22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) mehrere Substanzträger-Depots (23) aufweist, die auf einer gemeinsamen, durch die Nachführeinrichtung (24) höhenverstellbaren Hubplatte (29) angeordnet sind.
23. Verfahren zum Zuführen einer eine Substanz tragenden Folie (4) an eine Öffnung eines Gefäßes (2) von mindestens einer zur Behandlung einer Substanz bestimmten Reaktionskammer (1), vorzugsweise zur Behandlung nach einem "Hanging Drop"-Dampfdiffusionsverfahren, mit folgenden Schritten:
- Aufbringen einer Folie (4) auf einen Folienträger (11) mit Folienaufnehmern (13; 16),
 - Verstellen einer Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) mit mindestens einem Substanzträger-Depot (23), das mindestens einen Substanzträger (5) enthält, relativ zum Folienträger (11) in eine Überlagerungsposition (P1), in der die Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) und der Folienträger (11) so übereinander angeordnet sind, dass die vom Folienträger (11) aufgenommene Folie (4) über einem Substanzträger (5) des mindestens einen Substanzträger-Depots (23) angeordnet ist,
 - Aufnehmen jeweils eines Substanzträgers (5) aus dem mindestens einen Substanzträger-Depot (23) der Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) mittels der Folie (4),
 - Applizieren der zu behandelnden Substanz auf den zumindest einen Substanzträger (5) auf der Folie (4);
 - Verstellen der Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) relativ zum Folienträger (11) aus der Überlagerungsposition (P1) in eine Ruheposition (P3); und
 - Zustellen von mindestens einer Reaktionskammer (1) mit jeweils einer Öffnung aufweisenden Gefäß (2) relativ zum Folienträger (11) in die Überlagerungsposition (P1) derart, dass der mindestens eine Substanzträger (5) auf der Folie (4) jeweils über der Öffnung des Gefäßes der mindestens einen Reaktionskammer (1) angeordnet ist, und
 - Verschließen der mindestens einen Reaktionskammer (1) mittels der Folie (4).
24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass vor dem Verstellen der Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) relativ zum Folienträger (11) in die Überlagerungsposition (P1) das mindestens eine Substanzträger-Depot (23) der Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) jeweils mit mindestens einem Substanzträger (5) befüllt wird.
25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet,

- kennzeichnet, dass der Folienträger (11) vor dem Applizieren der zu behandelnden Substanz in eine Applizierposition (P2) versetzt wird, in der eine Fläche der Folie (4), an der der mindestens eine Substanzträger (5) angeordnet ist, nach oben weist, und nach dem Applizieren der zu behandelnden Substanz auf den mindestens einen an der Folie (4) angeordneten Substanzträger (5) wieder in die Überlagerungsposition (P1) versetzt wird.
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass jeweils ein Substanzträger (5) des mindestens einen Substanzträger-Depots (23) der Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) in eine vorbestimmte Entnahmeposition relativ zu einer oberen Kante eines Randes (22) einer Substanzträger (5) aufnehmenden Öffnung (21) des Substanzträger-Depots (23) eingestellt wird.
27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Substanzträger-Depot (23) der Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) so eingestellt wird, dass ein darin enthaltender Substanzträger in seiner Entnahmeposition in einem Abstand (d) unter der oberen Kante eines Randes (22) der Öffnung (21) des Substanzträger-Depots (23) liegt.
28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass zur Aufnahme eines Substanzträgers (5) aus dem mindestens einen Substanzträger-Depot (23) der Substanzträger-Zuführeinrichtung (12) mittels der Folie (4) die Folie über dem Substanzträger-Depot (23) zum Substanzträger (5) hin eingedrückt wird.
29. Verfahren nach einem der Ansprüche 26 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass nach einer Entnahme eines Substanzträgers (5) aus dem mindestens einen Substanzträger-Depot (23) das Substanzträger-Depot nachgestellt wird, so dass ein weiterer darin befindlicher Substanzträger (5) in die Entnahmeposition gelangt.
30. Vorrichtung (45) zum Befüllen eines Depots mit plättchenförmigen Gegenständen, insbesondere zum Befüllen eines Substanzträger-Depots (23) mit plättchenförmigen Substanzträgern (5) bei einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 21, wobei das Depot an der zur Entnahme von plättchenförmigen Gegenständen dienenden Öffnung (21) einen vorzugsweise konischen Rand (22) aufweist, umfassend
- ein rohrförmiges Gehäuse (46) mit einem zylindrischen Durchloch (47) einer lichten Weite (h), die im wesentlichen einem Durchmesser der plättchenförmigen Gegenstände entspricht; und
 - einen an einem Ende des Gehäuses (46) angeordneten und mit dem Durchloch fluchtenden, elastisch aufweitbaren Abschlussring (51) mit einer Öffnung, deren Durchmesser (e) im nicht-aufgeweiteten Zustand des Abschlussringes kleiner als der Durchmesser der plättchenförmigen Gegenstände ist;
 - wobei der Abschlussring (51) bei Ansetzen des Gehäuses (46) an die Öffnung (21) des Depots durch den Rand (22) dieser Öffnung so weit aufweitbar ist, dass ein im Depot enthaltener plättchenförmiger Gegenstand durch die Öffnung des aufgeweiteten Abschlussrings (51) hindurch in das Depot überführbar ist.
31. Vorrichtung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass der Abschlussring (51) aus mehreren Segmenten (51a, 51b, 51c, 51d) besteht, die mittels eines umlaufenden elastischen Ringes (56) elastisch zusammengehalten werden.
32. Vorrichtung nach Anspruch 30 oder 31, dadurch

gekennzeichnet, dass ein Innenrand der Öffnung des Abschlussringes (51) einseitig oder beidseitig eine Abschrägung (52) aufweist.

33. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 30 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass das Gehäuse (46) an dem den Abschlussring (51) enthaltenden Ende eine Aufnahme (54) zum Ansetzen einer Halterung (53) für den Abschlussring (51) mit einer Öffnung (55) aufweist.

34. Vorrichtung mit mehreren Reaktionskammern zur Behandlung von Substanzen, vorzugsweise nach einem "Hanging Drop"-Dampfdiffusionsverfahren, wobei die Reaktionskammern (1) jeweils ein Gefäß (2) aufweisen, und mit einer gemeinsamen, die Öffnungen der Gefäße der mehreren Reaktionskammern abschließenden Folie (4; 4'), wobei Teilbereiche (61) der Folie, welche die Öffnungen der Gefäße abschließen, zur Befestigung der zu behandelnden Substanzen dienen und diese Teilbereiche an deren Rändern mit den die Öffnungen der Gefäße bildenden Rändern (3) der jeweiligen Reaktionskammern mittels eines Klebstoffs verklebbar sind, dadurch gekennzeichnet, dass die Folie (4; 4') in den zur Anordnung der zu behandelnden Substanzen dienenden Teilbereichen (61) jeweils frei von Klebstoff ist.

35. Folie zum Abschließen des Gefäßes von mindestens einer Reaktionskammer einer Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 34, dadurch gekennzeichnet, dass die Folie (4; 4') an einer die mindestens eine Reaktionskammer (1) an deren Rand (3) abschließenden Fläche eine Klebstoffschicht in einem der Größe und Anordnung der mindestens einen Reaktionskammer entsprechenden Muster aufweist, wobei Teilbereiche (61) dieser Fläche frei von Klebstoff sind.

36. Folie nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass die Folie (4') ein zum gemeinsamen Abschließen mehrerer Reaktionskammern (1) dienendes Format aufweist und die auf der Folie angeordnete Klebstoffschicht ein Muster aus mehreren Klebstoffringen (60) darstellt, die unter Bildung von einer oder mehreren Zeilen oder unter Bildung eines Rasters nebeneinander angeordnet sind.

37. Folie nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass die Folie (4') ein zum gemeinsamen Abschließen mehrerer Reaktionskammern dienendes Format aufweist und die auf der Folie angeordnete Klebstoffschicht ein Lochmuster mit ein- oder zweidimensionaler Lochanordnung bildet, in dem die Folie frei von Klebstoff ist.

38. Folie nach einem der Ansprüche 35 bis 37, dadurch gekennzeichnet, dass die Folie (4') außerhalb des Musters (60) der partiellen Beschichtung mit Klebstoff randseitige Klebstoffstreifen (62) zum Befestigen der Folie auf einem Folienträger (11) bildet.

39. Folie nach einem der Ansprüche 35 bis 38, dadurch gekennzeichnet, dass die Folie (4; 4') eine hohe Steifigkeit aufweist.

40. Folie nach einem der Ansprüche 35 bis 39, dadurch gekennzeichnet, dass die Folie (4') mit einer Schicht versehen ist, welche in Tropfen (6) von zu behandelnden Substanzen, die auf klebstofffreie Teilbereiche (61) der Folie appliziert sind, eine ein Verlaufen der Tropfen verhindernde Oberflächenspannung aufrechterhält.

41. Folie nach einem der Ansprüche 35 bis 40, dadurch gekennzeichnet, dass auf der die partielle Klebstoffbeschichtung aufweisenden Fläche der Folie (4')

eine abziehbare Schutzfolie (63) angeordnet ist.

Hierzu 7 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

FIG. 1

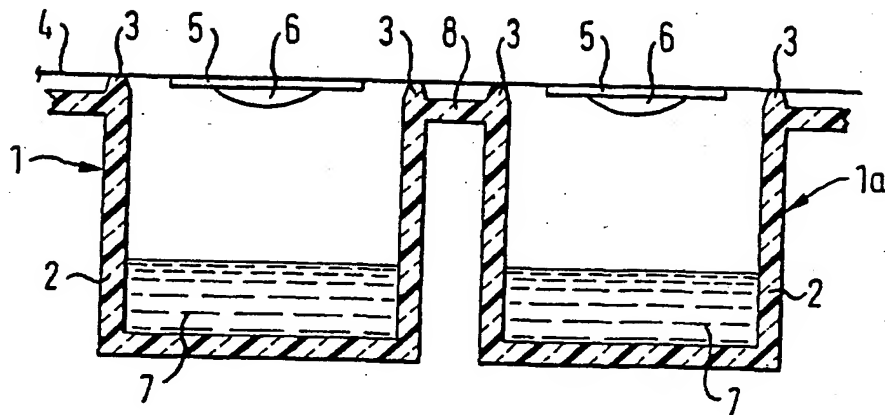


FIG. 2

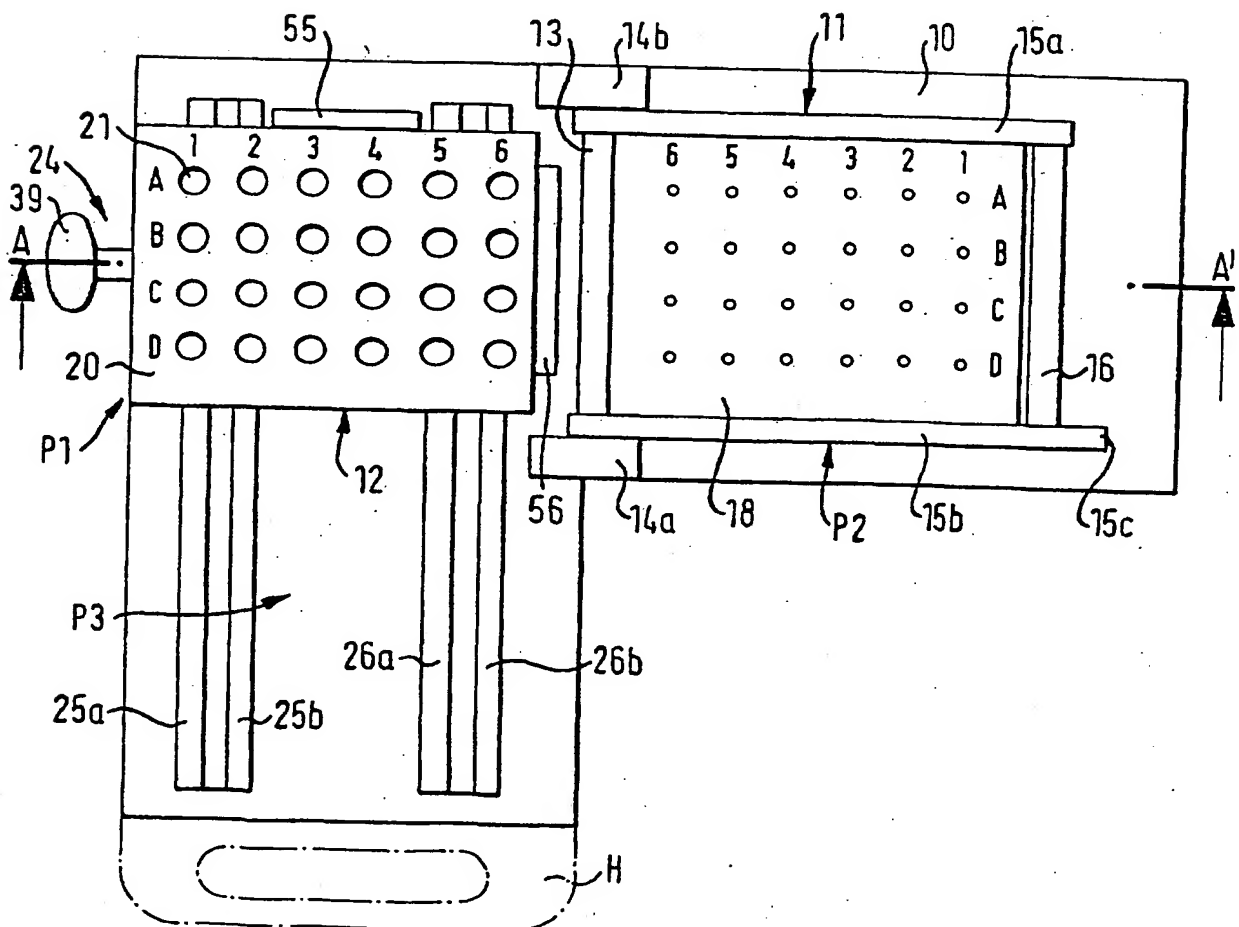


FIG. 3

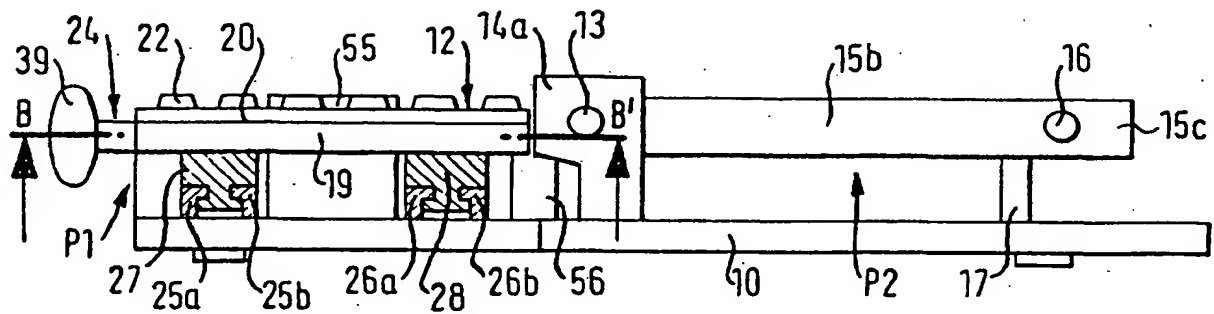


FIG. 4

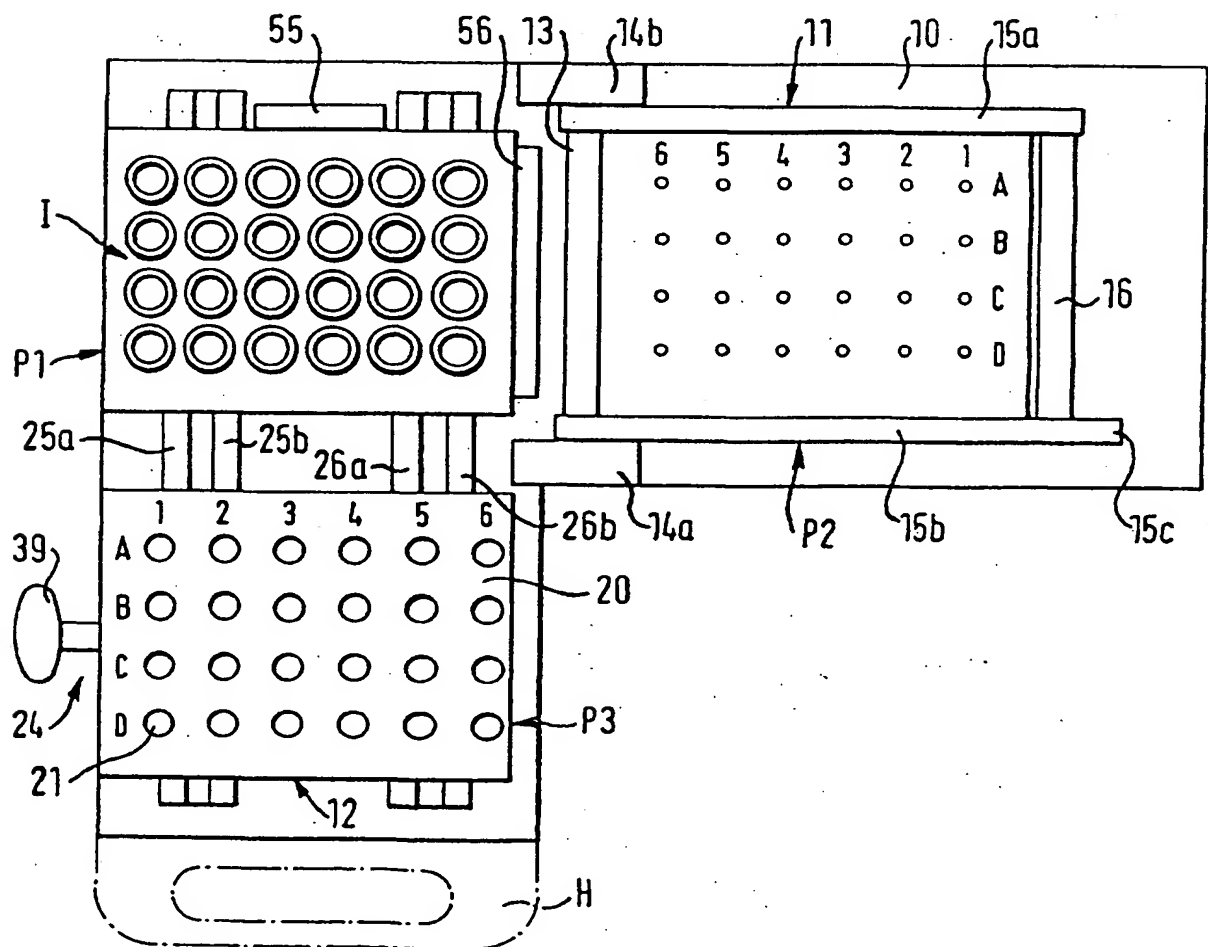


FIG. 5.

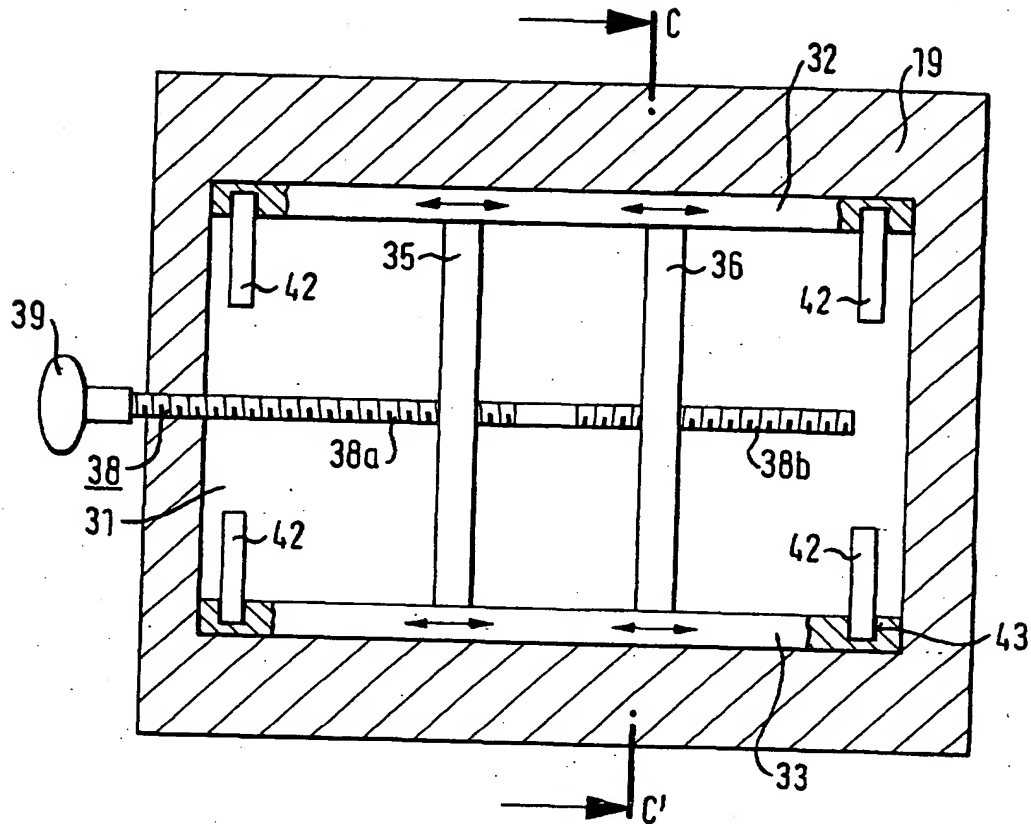


FIG. 6

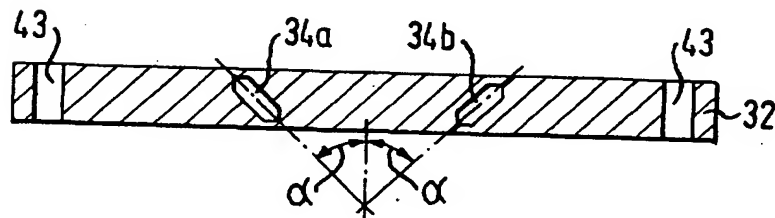


FIG. 7

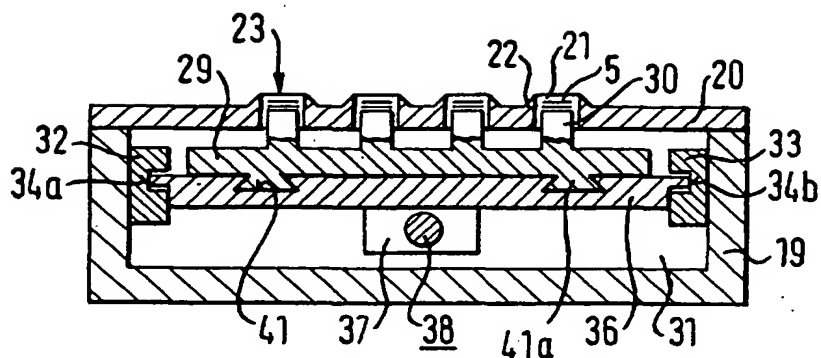


FIG. 8

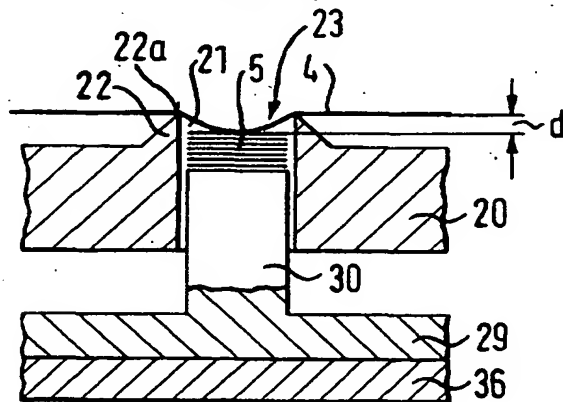


FIG. 9

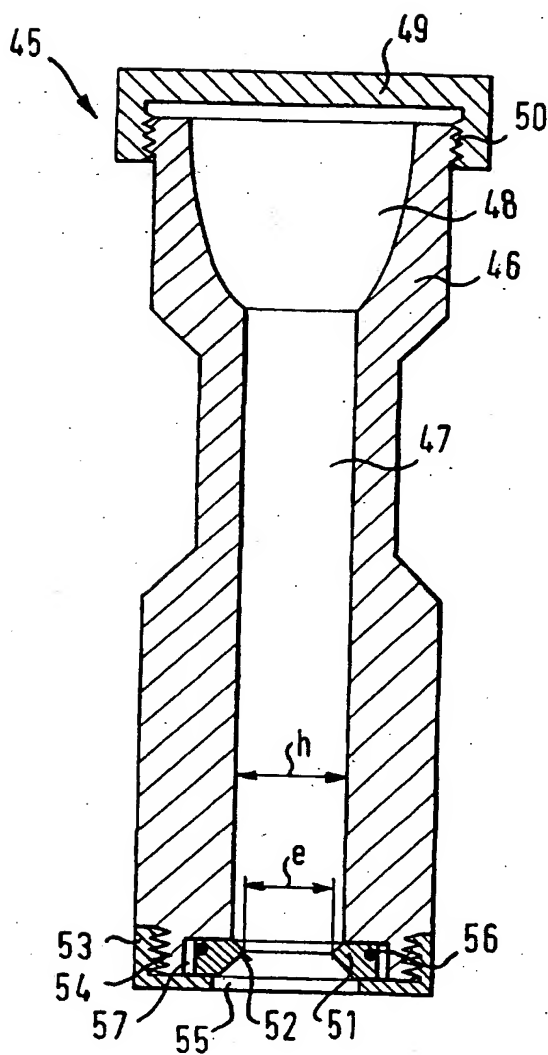


FIG. 10

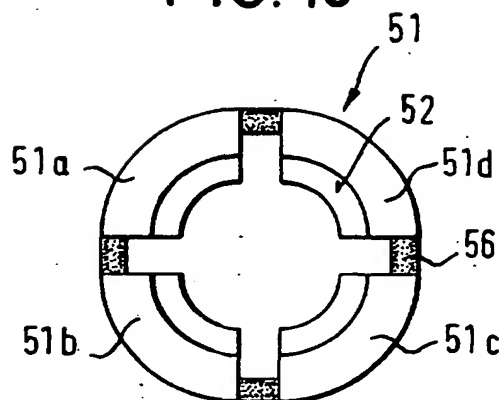


FIG. 11

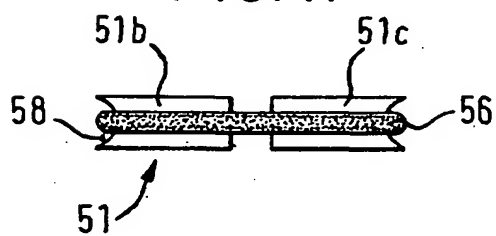


FIG. 12

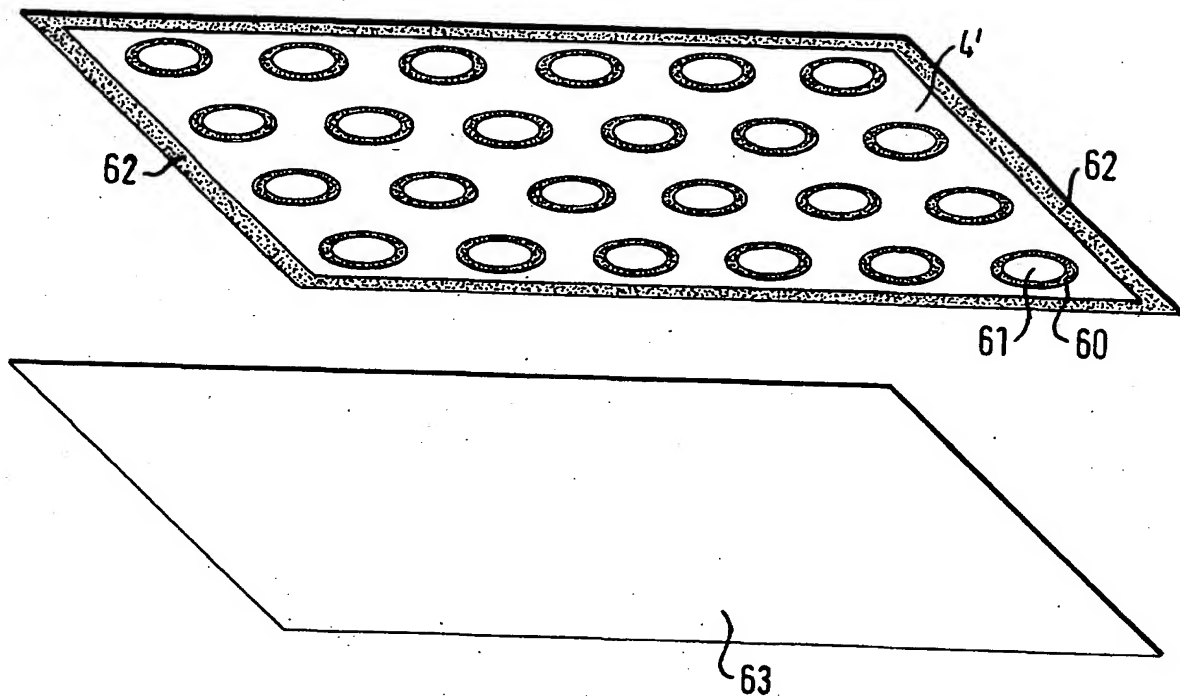


FIG. 13

